

THESIS

MUNICH

1967

HYPOGLYKÄMISCHE KRISEN BEI INSELZELLADENOMEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

GERT RABBELS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0071

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Komm. Direktor: Professor Dr. M. KAESS

HYPOGLYKÄMISCHE KRISEN BEI INSELZELLADENOMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GERT RABBELS

aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. J. KUGLER

Mitberichterstatter: Professor Dr. M. KAESS

Dekan: Professor Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Dezember 1967

INHALT

	Seite
PROBLEMSTELLUNG	5
METHODE	6
LITERATUR	7
EIGENE BEOBACHTUNGEN	15
DISKUSSION	21
Die möglichen Ursachen der Hypoglykämie	21
Pathologie und Pathophysiologie der Adenome	23
Symptome	26
Diagnose	29
Klinische Zeichen	31
Hungerprobe	32
WHIPPLE'sche Trias	33
EEG	34
Die fünf klassischen Untersuchungsmethoden	44
Konservative Behandlung	46
Chirurgische Behandlung	47
Therapie des Hypoglykämischen Komas	49
ZUSAMMENFASSUNG	50
LITERATURVERZEICHNIS	53

PROBLEMSTELLUNG

Die Zeichen der Spontanhypoglykämie auf Grund von Pankreasadenomen, die in der Vorinsulinära noch völlig unbekannt waren, bereiten auch heute manchmal diagnostische Schwierigkeiten. Im Jahre 1948 standen 9 Veröffentlichungen im deutschen Sprachraum 70 - 75 Berichte in der Weltliteratur gegenüber, wobei die meisten aus den USA stammten (DERRA und SCHMIDT). Bis 1960 belief sich die Zahl der Veröffentlichungen in der Weltliteratur bereits auf 600 (WEGMANN et al.). Heute sehen sich wegen der Vielgestaltigkeit der Symptome Vertreter sämtlicher Teilgebiete der Medizin veranlaßt, an der Diagnose und Behandlung dieses Leidens mitzuarbeiten. Die größte Zahl von veröffentlichten Beiträgen entfällt auf Pathologen, Internisten und Chirurgen. Häufig werden Psychiater und Neurologen von den Patienten aufgesucht, da alle Abweichungen vom normalen körperlichen und seelischen Befinden möglich sind. Zu diesen diagnostischen Schwierigkeiten kommen solche bei der Therapie des Koma hypoglykemicum. Ist ein hypoglykämisches Koma als solches erkannt, so kommt es dennoch vor, daß der Patient trotz hoher Glukosegaben nicht gerettet werden kann.

In dieser Arbeit soll versucht werden, einen Überblick über die wichtigsten Veröffentlichungen zum Thema "Hypoglykämische Krisen bei Inselzellenadenomen" zu gewinnen und mit eigenen Beobachtungen zu vergleichen.

METHODE

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit sind drei eigene Beobachtungen hypoglykämischer Krisen bei Inselzelladenomen. Die bei ihnen erhobenen Befunde und in den Krankengeschichten schriftlich aufgezeichneten Untersuchungsergebnisse werden mit den seit der Entdeckung des ersten Inselzelladenoms (1902 durch NICHOLLS) veröffentlichten Beobachtungen verglichen. Dabei wurde besonderer Wert auf die verschiedenen diagnostischen Verfahren, die Herausstellung des klinischen Bildes und die Therapie gelegt. Wichtigster Punkt der Therapie ist die Sofortbehandlung des tiefen hypoglykämischen Koma, um einen exitus letalis zu vermeiden.

LITERATUR

Insgesamt wurden 45 in- und ausländische Veröffentlichungen mit 565 Berichten zum Thema Hypoglykämie durchgesehen. Im folgenden werden diese Beiträge nach der zeitlichen Reihenfolge aufgezählt.

Erstmals wurde 1902 von NICHOLLS ein Inselzelladenom des Pankreas als Nebenbefund bei einer Sektion beobachtet. Über die klinischen Zeichen wurde nichts berichtet.

Bei einem M. ADDISON wurde erstmalig eine Spontanhypoglykämie 1910 von PORGES mitgeteilt. Vierzehn Jahre später beschrieb HARRIS fünf Fälle von Hyperinsulinismus, die durch eine Diät mit fünf Mahlzeiten am Tag symptomfrei wurden. Symptome wie "hunger, weakness, anxiety neurose" waren HARRIS schon bei vielen "nondiabetic patients" aufgefallen. Weder er noch BANTING fanden hierfür eine Erklärung oder einen Hinweis in der Literatur ("and we have not been able to find any reference to hyperinsulinism in any medical publication").

WILDER et al. fanden 1927 bei einem Arzt, der seit 18 Monaten an hypoglykämischen Anfällen gelitten hatte, im Pankreasschwanz ein Karzinom mit Metastasen in der Leber. Die Karzinomzellen zeigten weitgehende Ähnlichkeit mit normalen Inselzellen. Aus einer der Lebermetastasen wurde eine insulinähnliche Substanz gewonnen.

Zwei Jahre später, 1929, wurde von HOWLAND et al. über die erste erfolgreiche Entfernung eines Insulin bildenden Tumors berichtet. Der Amerikaner GRAHAM entfernte ihn aus dem Pankreaskörper einer 52jährigen Frau, die sieben Jahre unter hypoglykämischen Anfällen gelitten hatte. Der Tumor bestand aus Inselzellen und wurde, da er keine Kapsel besaß, für ein Karzinom gehalten. Allerdings fanden sich keine Metastasen.

CUSHING berichtete 1930 über die erfolgreiche Entfernung eines Inselzelladenoms, das wiederholte Anfälle von Hypoglykämie hervorgerufen hatte.

WILDER forderte schon 1930 die Blutzuckerbestimmung im größeren Rahmen, damit mehr Fälle, die als Hysterie, Epilepsie und Schizophrenie diagnostiziert wurden, als Folgeerscheinungen einer Hypoglykämie erkannt würden. BARNARD fand 1932 bei einer Obduktion ein Inselzelladenom, das sich während der klinischen Behandlung schon vermuten ließ. Der Patient hatte allerdings eine Operation abgelehnt. Berichte über andere post mortem

bestätigte Insulome folgten in den nächsten Jahren von verschiedenen Autoren. Drei Jahre später teilte HARRIS an Hand von genauen Beobachtungen die hypoglykämischen Anfälle nach ihrem Schweregrad in drei Gruppen ein. Patienten in schweren hypoglykämischen Krisen erschienen wie Betrunkene, die nach Nahrungsaufnahme nüchtern wurden ("The patients have appeared as if they were intoxicated from alcohol but would become normal after taking food"). Abdominale Symptome täuschten Appendizitis, Gallenblaseninfektion und Zwölffingerdarmgeschwüre vor. Daraufhin durchgeführte Operationen mit Entfernung des Blinddarmes ließen die Symptome jedoch nicht verschwinden.

Die erste erfolgreiche Entfernung eines Inselzelladenoms in England wurde 1938 durch FRASER et al. vorgenommen. Von diesem Zeitpunkt an stieg die Zahl der Veröffentlichungen über erfolgreich operierte insulinbildende Tumore in England bis 1954 auf etwa 20.

TERBRÜGGEN veröffentlichte 1933 die Geschichte eines 30jährigen Fräuleins, das über ein Jahr an rezidivierenden hypoglykämischen Anfällen litt, wobei das psychotisch-neurotische Krankheitsbild im Vordergrund stand. Nachdem man "Epilepsie" und "Geschwulst im Gehirn" diagnostiziert hatte, starb sie im hypoglykämischen Koma. Die Obduktion ergab ein Inselzelladenom und eine Gehirnatrophie.

1935 berichtete FRANK von einem 14jährigen Mädchen, das komatös in die Klinik gebracht wurde. Auf Grund von epileptiformen Anfällen lautete die Einweisungsdiagnose: "Tiefes Koma bei Epilepsie mit postepileptischem Schlafzustand!". Da der Blutzuckerspiegel sehr niedrig war, wurde an eine Spontanhypoglykämie gedacht. Trotz hoher Glukosegaben verstarb die Patientin nach 46 Stunden. Bei der Sektion wurden zwei Adenome, eines im Pankreaskopf und eines im Pankreasschwanz, gefunden. Insgesamt hatte die Erkrankung nur ein halbes Jahr gedauert. Besonders tragisch war der Umstand, da von den Eltern zu spät Symptome geschildert wurden, die eine frühere Diagnosestellung erlaubt hätten.

HERMANN brachte 1935 zwei Krankengeschichten, wobei er die therapeutischen Möglichkeiten der subtotalen Pankreasresektion und der Röntgenbestrahlung bezweifelte. Er schlug vor, einen "Pankreaskrebs" mit Insulin zu behandeln.

Eine Unterteilung der zentralen Hypoglykämie in drei Gruppen traf MARX 1936. Patienten, die nach Perioden längeren Hungerns geringgradige Bewußtseintrübungen boten, gehören zu den leichten Fällen. Bei der zweiten Gruppe bestanden neben Blutzuckerwerten bis 40 mg%, Bewußt-

seinsverluste und stenokardische Anfälle, die im EKG deutlich wurden. Zu einer dritten Gruppe faßte MARX die Patienten mit Inselzelladenomen zusammen. Er forderte bei allen somnolenten Zuständen, die bei Kindern in den Morgenstunden auftreten, und bei unklaren epileptischen Zuständen eine vermehrte Blutzuckerkontrolle.

1936 veröffentlichte HARNAPP die Geschichte eines 7jährigen Mädchens, das neurologisch und körperlich gesund war, aber an hypoglykämischen Anfällen litt. Die erste Diagnose war: "Epilepsie oder Hirntumor". Da das psychische Verhalten des Kindes eine Abhängigkeit vom Blutzucker zeigte und eine pathologische Galaktosebelastungskurve gefunden wurde, entschloß man sich zu einer internistischen Behandlung "mit Faktoren, die erfahrungsgemäß die diabetische Stoffwechsellage verschlimmern". Daraufhin war ein vorübergehender Rückgang der Anfälle zu bemerken. Da die Diätvorschriften von der Mutter nicht eingehalten wurden und sich die Anfälle häuften, wurde die Patientin 4 Monate später von SAUERBRUCH operiert. HAMPERL fand im Operationspräparat ein Inselzelladenom. Die Patientin gesundete psychisch und körperlich. Für Europa (England 1938) ist dies der erste Fall, wo rechtzeitig ein primärer Hyperinsulinismus erkannt und durch einen chirurgischen Eingriff geheilt wurde.

HEUPKE und OBERT berichteten 1937 über einen jungen Mann, der 2 Jahre unter hypoglykämischen Anfällen sämtlicher Schweregrade litt. Eine Epilepsiebehandlung mußte ohne Erfolg bleiben. Für mehrere Monate waren die Krisen durch eine kohlenhydratreiche Kost zu unterdrücken, so daß sogar der Beruf ausgeübt werden konnte. In 2 Jahren nahm der Kranke 40 kg an Gewicht zu, wobei die Fettverteilung derjenigen bei Dystrophia adiposogenitalis ähnelte. Die Operation ergab 4 Pankreasadenome. Nach der Operation stieg der Blutzucker auf 602 mg%, auf 15 E Insulin hin kam es zu einem hypoglykämischen Anfall, in dem der Patient verstarb. Die anschließende Obduktion ergab noch ein Adenom der Hypophyse, Hyperplasie des Thymus und ein Epithelkörperchenadenom.

LAWRENCE et al. teilten 1942 ihre pathologisch-anatomischen Beobachtungen mit, die sie an Gehirnen von an Hypoglykämie Verstorbenen gemacht hatten.

SILFVERSKIÖLD sah 1946 erstmalig bei 2 Patienten nach einem länger anhaltenden glykopenischen Anfall Muskelveränderungen. Ein Patient litt an Schwäche in beiden Fußgelenken und zeigte eine beginnende Muskelatrophie der Handmuskulatur, während der zweite unter ähnlichen Umständen eine beidseitige schlaffe Spitzfußstellung bot. Ganz ähnliche Erscheinungen teilten LIDZ et al. 1949 mit. Nur daß bei ihrem Patienten nach Entfernung des

Inselzelladenoms die Muskelatrophie an beiden Beinen unverändert blieb.

1948 machte KATSCH den Vorschlag, den spontanen Hyperinsulinismus, der progredient und in einem späteren Stadium nicht mehr ausgleichbar ist, als "perniziösen Insulinismus" zu bezeichnen ("sobald ernste hypoglykämische Anfälle in der Nacht oder vor dem Frühstück auftreten, ist die rettende Operation indiziert. "). Sein erster kasuistischer Beitrag befaßte sich mit der Geschichte einer 22jährigen Frau, die nach der Entfernung eines Adenoms aus dem Pankreas an einer diffusen Peritonitis verstarb. Im Verlauf der sich über ein Jahr erstreckenden hypoglykämischen Beschwerden war auch bei ihr kurzzeitig "ein Hirntumor oder Hirnabszeß" diagnostiziert worden. Einige Monate hatte sie sich selbst mit einer fett- und kohlenhydratreichen Kost "behandelt". Erst als ihrem Hausarzt eine zunehmende psychische Veränderung an ihr auffiel, kam es zur endgültigen Diagnose und zur Operation (Die Frage ist, ob die Gehirnschädigung noch voll reversibel gewesen wäre). Im zweiten Fall erstreckte sich der Krankheitsverlauf über 3,5 Jahre. Während der Schwangerschaft und der Geburt verschwanden sämtliche hypoglykämische Symptome für 8 Wochen, um dann verstärkt wieder aufzutreten. Nach der Entfernung eines Inselzelladenoms wurde die 35jährige Patientin völlig beschwerdefrei.

1948 stellten DERRA und SCHMIDT ein Mißverhältnis zwischen der Zahl der Veröffentlichungen über Inselzelladenome in der Weltliteratur und derjenigen im deutschsprachigen Raum fest. Diesen Umstand führten sie auf eine Verkenntung des hypoglykämischen Syndroms bei uns zurück. Sie schilderten den dreijährigen Krankheitsverlauf einer 41jährigen Patientin, die neben den üblichen Symptomen bereits schwere psychische Veränderungen und einen maskulinen Gesamthabitus zeigte. Nach der operativen Entfernung eines Pankreasadenoms war die psychische Besserung unverkennbar. Desgleichen bestanden 15 Monate nach der Operation keinerlei Anzeichen für einen Rückfall.

Einen Fall, der typisch dafür ist, daß diese Patienten oft dem Psychiater überwiesen werden, berichteten BASS und GIOVACCHINI 1948. Bei einer 28jährigen Hausfrau, die unter anderem häufig eine Stimme hörte ("You are going insane !"), wurde zuerst diagnostiziert: "Hysterische Paralyse mit guter Rückbildung aber zweifelhafter Prognose, was spätere Wiederholungen anbelangt". Die zweite Diagnose war: "Hirntumor". Nachdem der Nüchternblutzuckerwert und abnorme Glukosetoleranzkurven mehr für hypoglykämische Episoden als für ein psychisches Leiden sprachen, konnte ein Inselzelladenom entfernt werden.

Eine ähnliche Beobachtung wie KATSCH sie machte, veröffentlichte BERNHARD 1949. Es handelte sich um eine 35jährige Patientin, deren

hypoglykämische Beschwerden sich nach einem einjährigen Krankheitsverlauf während einer Gravidität zurückbildeten, um sechs Wochen nach der Geburt lebensbedrohliche Formen anzunehmen. Die Operation ergab ein kirschgroßes Fibroadenom des Pankreas. Die Frau wurde völlig geheilt, und auch der Kohlenhydrathaushalt des mittlerweile dreijährigen Knaben war völlig normal.

BECKER und NUSSELT berichteten 1951 über eine Patientin, deren progredient hypoglykämische Erscheinungen sich zu Beginn des dritten Schwangerschaftsmonats zurückbildeten. Sechs Wochen nach der Geburt eines gesunden Kindes kam es dann nach erneuten Anfällen zu einer Halbseitenlähmung. Die Einweisungsdiagnose "Epilepsie" wurde in der Nervenklinik rasch als unzutreffend erkannt. In der chirurgischen Klinik konnte ein walnußgroßes Fibroadenoinsulom aus dem corpus pancreatis entfernt werden. Laufende Nachuntersuchungen zeigten, daß die Patientin völlig beschwerdefrei blieb. Dasselbe konnte von dem mittlerweile 4jährigen Kind behauptet werden. Die zweite Beobachtung betrifft einen 49jährigen Mann, der seit 10 Jahren wegen "hypophysär bedingten Hyperinsulinismus" bestrahlt wurde (Hypophyse). Er litt u. a. an schwerer Fettsucht, Sehstörung und Impotenz. Nachdem ein kirschgroßes Adenom aus der Bauchspeicheldrüse entfernt wurde, gesundete der Patient soweit, daß er seinen Beruf wieder ausüben konnte. Der Blutzuckerspiegel erreichte wieder normale Werte.

1952 veröffentlichte BERGER die Geschichte einer 38jährigen Frau, die 7 Jahre unter Schwäche- und Ohnmachtsanfällen litt, ehe sie wegen "Nervenleiden" in eine neurologische Abteilung eingewiesen wurde. Auch bei ihr konnte durch die operative Entfernung eines (hier sogar 45 g schweren) Inselzelladenoms eine völlige Remission erreicht werden.

Im selben Jahr berichten WEBSTER und BLADES über eine 20jährige Frau, bei der die Anfälle jeweils an den ersten Tagen der Menstruation auftraten. Die Patientin kam nach einem halbjährigen, sich rasch verschlechtern dem Verlauf in einem Coma hypoglycaemicum trotz hoher Traubenzuckergaben ad exitum. Die Obduktion ergab ein Inselzelladenom. Auch in diesem Fall waren die ersten Diagnosen wieder "petit mal bzw. Neurose".

DEIMEL und BRANDENBURG bereicherten die Zahl der Berichte über schwerdiagnostizierbare Fälle 1952 um eine eigene Beobachtung. Ein 21jähriger Mann, dessen Hyperinsulinismus durch Röntgenbestrahlung des Oberbauches behandelt worden war, konnte erst auf dem Umweg über eine neurochirurgische Abteilung der lebensrettenden Operation zugeführt werden. Nach der Entfernung des Adenoms besserte sich sein Befinden schlagartig. Die Verfasser

weisen außerdem auf die forensische Bedeutung der Hypoglykämie hin.

In die Diskussion um das Für und Wider einer Pankreasradikaloperation griff VOBSCHULTE 1953 ein mit einem Bericht über eine Pankreatektomie bei einer 50jährigen Frau. Sie hatte wegen eines Inselzelladenoms 8 Jahre unter hypoglykämischen Anfällen gelitten.

1953 gaben SKILLERN und RYNEARSON eine umfassende Übersicht über die diagnostischen und therapeutischen Probleme der Hypoglykämie, wobei besonders die Differentialdiagnose zwischen Hyperinsulinismus und funktioneller Hypoglykämie berücksichtigt wurde.

Ein weiteres Beispiel für den progredienten Charakter des "perniziösen Insulinismus" brachte KUHLAGATZ 1953. Ein 24jähriger Mann, dessen hypoglykämische Symptome sich im ersten halben Jahr mit einer kohlenhydratreichen Kost unterdrücken ließen oder durch Traubenzuckerinjektionen coupierbar waren, erlitt große psychische Veränderungen. Ebenso war ein Nachlassen der geistigen Funktionen bei ihm festzustellen. Als die Anfälle nach einem einjährigen Krankheitsverlauf nicht mehr zu beherrschen waren, erfolgte die operative Entfernung eines Inselzelladenoms.

1954 wies BERGER darauf hin, daß nur etwa die Hälfte aller Insulomfälle bei Lebzeiten erkannt und einer Operation zugeführt wurde. Als "Schulbeispiel" für die klinische Symptomatik eines Insuloms berichtete er den Fall eines 12jährigen Bauernbuben, der über die Nervenklinik in die chirurgische Klinik zur Entfernung eines Inselzelladenoms kam.

BLACK et al. veröffentlichten 1954 an Hand von drei Krankengeschichten einen Beitrag zur Symptomatik, Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie des Adenoms der Bauchspeicheldrüse. Eine 22jährige Lehrerin bleibt auch nach der Entfernung eines Inselzelladenoms eine leichte beidseitige Hemiparese zurück, während sich alle anderen Symptome zurückbildeten.

1955 wurde von BECKER am Beispiel eines 38jährigen Mannes auf die Indikation zur sogenannten "blinden" Resektion und deren Vorteile gegenüber anderen Resektionsverfahren hingewiesen.

1956 berichteten BREIDAHN et al. an Hand einer Statistik über 91 Patienten, bei denen die Diagnose mit Hilfe der WHIPPLE'schen Trias und des Hungerversuchs erstellt wurde.

BODECHTEL zeigte 1958 an zwei Beispielen, wie schwierig die Differentialdiagnose hypoglykämischer Anfälle sein kann. Im ersten Fall handelte es sich um eine 60jährige Patientin, die bereits seit 20 Jahren

unter hypoglykämischen Anfällen litt. Diese gingen einher mit Angstzuständen, Zittern, Schweißausbrüchen (nachts), Krämpfen der Extremitäten und Inkontinenz. Das Bild des zu Grunde liegenden Inselzelladenoms wurde längere Zeit als Epilepsie fehlinterpretiert. Die Folge dieser langdauernden hypoglykämischen Hirnschädigung war eine starke Wesensveränderung, verbunden mit erheblichem Hydrocephalus. Im Fall einer 46jährigen Patientin, die in einem akuten Verwirrheitszustand in die Klinik eingeliefert wurde, handelte es sich ebenfalls um ein Inselzelladenom. Hier wurde es durch vegetative Symptome, wie Erregbarkeitssteigerung, Schwitzen, Tachykardie, Hungergefühl, Blutdruckanstieg sowie durch neurologisch-psychische Störungen verdeckt. Erst die Eigenbeobachtung der Patientin, daß gesüßter Kaffee ihre Beschwerden linderte und Kontrolle des Blutzuckerspiegels während der Anfälle führten zur endgültigen Diagnose.

Ein weiteres eindringliches Beispiel für die Verwechslungsmöglichkeit des durch ein Adenom bedingten Hyperinsulinismus mit der Epilepsie brachten ZIEGLER et al. 1959. Ein 12jähriger Knabe, der das Vollbild der epileptischen Symptomatik zeigte, wurde wegen genuiner Epilepsie erfolglos behandelt. Erst durch die Entfernung eines Inselzelladenoms konnte er geheilt werden.

Im gleichen Jahr veröffentlichte MEYER-HOFMANN vier kasuistische Beiträge. Eine 38jährige Frau konnte durch zweimalige Teilresektion geheilt werden, ohne daß direkt ein Inselzelladenom gefunden wurde. Im Falle eines 54jährigen Mannes führte die zweimalige Pankreasresektion zu keinem Ergebnis. Nach siebenjährigem Verlauf kam der Patient in einem schweren hypoglykämischen Schock ad exitum. Die Obduktion ergab ein Inselzelladenom im Pankreaskopf. Eine 21jährige Frau, deren Zustände von Verwirrtheit und Unruhe in mehreren Kliniken nicht endgültig diagnostiziert werden konnten, verstarb trotz hoher Glukosegaben im "status epilepticus". Die Autopsie ergab zwei Pankreasadenome, ein Adenom des HVL und eine starke allgemeine Hirnschwellung. Ein 27jähriger Mann, bei dem die Ursache richtig diagnostiziert wurde, verweigerte die Operation und verstarb, wie die Obduktion bewies, an einem Pankreasadenom, zwei Jahre später.

Ein besonders zutreffendes Beispiel für die diagnostischen Irrtümer, die im Rahmen einer Hypoglykämie möglich sind, schilderten SACHSSE und BLANK 1959. Ein 58jähriger Bäckermeister, der seit drei Jahren an hypoglykämischen Anfällen litt, konnte durch die operative Entfernung eines Inselzelladenoms völlig geheilt werden, nachdem vorher u. a. "Rentenwunsch" als Ursache für sein Leiden angenommen worden war. Beim zweiten Beispiel

handelte es sich um eine 25jährige Frau mit vorwiegend neurologischer Symptomatik. Sie zeigte eine rechtsseitige Parese und eine zentrale Fascialisparese, außerdem war die Patientin meist somnolent. Auf Grund anamnestischer Angaben wurde bei ihr an eine zerebrale Luftembolie bei artifiziellem Abort gedacht. Eine Untersuchung des Nüchternblutzuckers ergab Werte zwischen 30 und 40 mg %. Durch die Entfernung eines Inselzelladenoms wurde die Patientin völlig geheilt. Daß aber nicht immer ein Pankreasadenom das schwere Bild des "perniziösen Insulinismus" hervorrufen muß, zeigt das dritte Beispiel. Hier traten bei einem 39jährigen Mann schwere hypoglykämische Symptome auf, die durch ein Sarkom am linken Hauptbronchus ausgelöst wurden. Bei ihm verlief eine zweimalige Laparatomie ebenso ergebnislos wie eine anschließende Alloxanbehandlung. Eine im zweiten Krankheitsjahr durchgeführte Hypophysenimplantation brachte eine weitere Verschlechterung mit Zunahme der Anfälle. Außerdem wird in diesem Beitrag der Zusammenhang zwischen extrapankreatischem Tumor und Insulinüberproduktion besprochen ("Welcher Art der Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und Tumor ist, kann bisher noch nicht gesagt werden.").

ZENKER et al. wiesen 1962 am Beispiel von zwei Patienten auf die diagnostischen Möglichkeiten hin. Neben den 5 klassischen Untersuchungsmethoden findet ein modernes, 1958 von MARTIN, RENOLD und DAGNAIS entwickeltes Verfahren Erwähnung, das den direkten Nachweis der Insulinaktivität im Blut ermöglicht.

1963 berichteten SCHMIT et al. über ein Inselzelladenom, das mit Karzinoidtumoren des Ileum vergesellschaftet war. Bei der 61jährigen Bäuerin, die seit 20 Jahren unter hypoglykämischen Anfällen sämtlicher Schweregrade von der Bewußtseinstörung bis zum Koma gelitten hatte, fielen vor allem eine deutliche "Einschränkung des Gedächtnisses" und eine "Affektinkontinenz" auf.

Über die Schädigung der peripheren Nerven durch die Hypoglykämie bei Inselzelladenomen berichteten ROSNER und ELSTAD 1964 an Hand von 25 Beispielen.

STUTTE wies 1966 auf die rechtlichen Auswirkungen hypoglykämischer Zustandsbilder hin.

EIGENE BEOBACHTUNGEN

An der Universitäts-Nervenklinik München waren im Verlauf von 13 Jahren (1952 - 1965) unter 54 315 stationär aufgenommenen Patienten 3 Patientinnen, die unter hypoglykämischen Anfällen litten.

1) ST. EL.:

Die 1917 geborene Patientin klagte seit frühester Kindheit über Kopfschmerzen. 1946, kurz vor der Geburt ihres 4. unehelichen Kindes, sei sie zum ersten Male umgefallen, dabei Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Während dieser Zustände riß die Erinnerung plötzlich ab, und die Patientin stürzte hin, gelegentlich dabei Leibschmerzen, außerdem gesteigertes Schlafbedürfnis und stets vorhandene Müdigkeit. Zwischen 1948 und 1952 sei sie alle paar Monate unter diesen Umständen umgefallen und gelegentlich in ein Krankenhaus eingeliefert worden. 1955 fand man bei einer Untersuchung im Bürgerhospital Frankfurt wiederholt Fett und Muskelfasern im Stuhl, woraufhin auf eine Pankreasinsuffizienz geschlossen wurde. Aus dem damaligen Krankenblatt: "Im Vordergrund steht bei dieser Patientin eine hypochondrische Psychopathie mit eindeutig hysterischen Zügen. Es liegt eine debilitas vor." Am 30. 12. 1955 bewußtlos umgefallen und am Knie verletzt. 31. 1. - 17. 3. 1956 freiwilliger Aufenthalt in der Kuranstalt Hohe Mark zur Beobachtung auf Rauschgiftsucht, dabei am 15. 3. tetaniformer Anfall mit Verkrampfung der Finger. Kein direkter Hinweis auf Rauschgiftsucht, jedoch der Verdacht, daß sie sich bei ihren reaktiven Schmerz- und sonstigen Zuständen rezeptfreie Medikamente besorgt." Am 13. 9. 1956 Aufnahme der Patientin in die chirurgische Klinik des Frankfurter Waldkrankenhauses in einem Schockzustand, nachdem sie vorher bewußtlos zusammengebrochen war. Zwei Tage später Entfernung der chronisch entzündeten Gallenblase. Die Palpation des Pankreas ergab chronisch entzündliche Veränderungen des ganzen Drüsenkörpers. Während vor der Operation die Blutzuckerwerte bei 60 mg % lagen und nach Insulinbelastung auf 25 mg % sanken, betrugen sie nach der Operation 120 - 140 %. "Wahrscheinlich ist ein Hyperinsulinismus anzunehmen, der zu einer Aktivierung der Nebenniere führt, wodurch die gefundene Steroiderhöhung zu erklären wäre." Anschließend alle 2 - 3 Wochen im Frühjahr und Herbst Zustände von Übelkeit und Ohnmachtsanfällen, die manchmal bis zu zwei Tage dauerten, sich aber auf Zuckerwasser hin besserten. Am 4. Oktober lief die Patientin aus dem Höchster Krankenhaus weg, wo sie wegen Leibschmerzen, Kopfschmerzen und Schwindelerschei-

nungen lag. Am 5. Oktober wurde sie auf der Autobahn liegend aufgefunden. Daraufhin Aufnahme in die Nervenklīnik Frankfurt, "Blutzucker mit 113 mg % normal, RR 100/70, Patientin schläft viel, wurde am 11. 10. 1957 auf eigenen Wunsch entlassen." Der zweite stationäre Aufenthalt dort war vom 27. -30.9. 1958. Die Patientin war vorher im St. Marien-Krankenhaus Hochheim/Taunus wegen einer Hepatitis behandelt worden. Da es dort zu einer zunehmenden Unruhe kam und die Patientin zeitweise nicht mehr ansprechbar war, wurde sie an die Nervenklīnik überwiesen. Dort beruhigte sich die Patientin und verhielt sich unauffällig. Diagnose: "Kein Anhalt für neurologische oder psychiatrische Erkrankungen". Im Juli 1959 Behandlung in der Medizinischen Universitätsklīnik Heidelberg. Vorher Suizidversuch, Sprung von einem Dampfer in den Bodensee, Aufenthalt im Krankenhaus Friedrichshafen unter falschem Namen. 16.9. - 18.9. 1959 Universitäts-Nervenklīnik München, beim Aussteigen aus der Straßenbahn gestürzt, Verdacht auf Meningitis. 2. 10. - 21. 10. 1959 zweiter stationärer Aufenthalt in unserer Klīnik, Patientin wurde von der Funkstreife gebracht, sie soll in Milbertshofen niedergeschlagen worden sein." Patientin nāßt ein, blāuliche Gesichtsfarbe, psychisch verlangsamt, bewuβtseinsgetrūbt, schwer besinnlich, macht unglaubliche Angaben. Einen Monat spāter erfolgte der dritte Aufenthalt in der Nervenklīnik Frankfurt. Diesmal wurde die Patientin wieder auf der StraÙe liegend aufgefunden. Sie befand sich in einem Kreislaufkollaps, Entlassung am 21. 10. "neurologisch kein krankhafter Befund". Am 10. 12. wurde eine erneute Einlieferung durch die Polizei von der Klīnik abgelehnt. Im April 1960 Einlieferung der in tiefem Koma liegenden Patientin in die II. Medizinische Klīnik der Universitāt Munchen. Streckkrāmpfe und Blutzuckerwerte zwischen 20 - 30 mg %. Im gleichen Monat erfolgte eine 3-4 Resektion des Pankreas, "bei der man eine vergrōßerte Bauchspeicheldrūse, kein Adenom, sondern eher etwas verkleinerte Inseln fand." Da die Patientin auch hinterher noch 2 - 3mal tiefe hypoglykāmien hatte, ist kein Zweifel, daÙ ein Adenom verborgen ist (wahrscheinlich extrapankreatisch). Entlassungsdiagnose: "Hyperinsulinismus bei wahrscheinlich extrapankreatisch gelegenen Adenom". Zu Hause ging es der Patientin nun recht gut, im Verlauf von 14 Wochen nur zwei hypoglykāmische Anfälle, die durch Traubenzuckergaben coupierbar waren, jedoch immer noch stark erhöhte Insulinwerte im Blut.

ST. EL. war eine Patientin, die sich zum "Krankenhausschreck" entwickelte und in fast sämtlichen grōßeren Klīniken im Raum um Frankfurt behandelt wurde. Nach 14jāhrigem Krankheitsverlauf konnte ihr Leiden therapeutisch beeinflusst werden. Durch die Therapie war allerdings keine vōllige

Remission zu erreichen. Der Kriminalpolizei war die Patientin als eine Frau bekannt, "die sich in der ganzen Bundesrepublik herumtreibe, Männer-bekanntschäften suche und sich ungezählte Male durch Vortäuschung von Ohnmachten die Aufnahme in Krankenhäuser erzwungen habe, jedesmal, wenn es ihr finanziell schlecht gegangen sei. In den Kliniken lasse sie sich einige Zeit pflegen, um dann als ungeklärter Fall neuen Abenteuern entgegenzustreben". Von ärztlicher Seite wurden in dieser Zeit folgende Vermutungs- und Entlassungsdiagnosen geäußert:

"tetanische Anfälle mit Pfötchenstellung, die allerdings durch energischen Zuspruch zu beheben waren; chronisch rezidivierender hypoglykämischer Zustand; Zustand nach Schädelhirntrauma; seelische Krise; abnorme Persönlichkeit mit grob demonstrativem Verhalten, vielleicht auch Anfallskrankheit auf dem Boden eines organischen Hirnschadens, für den der encephalographische und der EEG-Befund sprechen; abnorme hysterische Reaktion, ein Dämmerzustand oder eine Prozeßpsychose ebenfalls möglich; chronische Cholezystitis mit chronischer Pankreatitis; Hyperinsulinismus und Hypercorticismus" Im Rahmen der letzten Diagnose wurde allerdings 1957 schon der Verdacht auf ein Pankreasadenom geäußert und um Überweisung in eine andere Klinik zwecks weiterer Abklärung gebeten. Hierzu kam es auf Grund der durch den langen Krankheitsverlauf schwer veränderten Psyche der Patientin erst drei Jahre später. Aus dem schwierig zu verfolgenden Krankheitsverlauf der Patientin geht jedoch hervor, daß immer wieder vereinzelte Blutzuckerwerte von unter 50 mg % gefunden wurden. Diesem Hinweis konnte wohl größtenteils nicht genug nachgegangen werden, weil die Patientin auf ihre Entlassung drängte. Inwieweit die anomalen Verhaltensweisen der Patientin anlagebedingt und milieubedingt waren oder durch die langdauernde Unterzuckerung des Gehirns verursacht wurden, ist wohl kaum zu beweisen. Sie selbst war bereits ein unerwünschtes uneheliches Kind, das seinen Vater nicht kannte und nur für ein halbes Jahr einen Stiefvater hatte. Nacheinander bekam sie dann von 1939 an von vier verschiedenen Männern jeweils ein Kind. Sie äußerte die Fähigkeit in die Zukunft zu sehen ("Spökenkiekeerei"). Seit 1960 bot die Patientin das typische Krankheitsbild des Hyperinsulinismus mit tiefen Komata, tiefen Blutzuckerwerten 20 - 30 mg %, Streckkrämpfen und erhöhter Plasmainsulinaktivität. Durch die Operation konnten ihre gehäuften hypoglykämischen Anfälle verringert werden.

2) GE. AN.:

28 Jahre, kam nach zweijährigem Krankheitsverlauf in komatösem Zustand in unsere Klinik. 1962 wurde sie wegen Nierenkoliken und 1964 wegen Gallenbeschwerden und Bauchfellentzündung im Krankenhaus von Bad Tölz behandelt. Seit 1963 kam es immer wieder morgens zu Zuständen getrübbten Bewußtseins und Unansprechbarkeit, die sich allmählich zu regelrechten Bewußtlosigkeiten entwickelten. Seit Juni 1964 Rückgang der vorher starken Mensesblutungen, verbunden mit Gewichtszunahme bei gleicher Ernährung. Eine deshalb begonnene Schlankheitskur mußte abgebrochen werden, da es ihr bei Nahrungseinschränkung jedesmal schwindlig wurde. Sie nahm während des letzten halben Jahres vor der Aufnahme 20 kg an Gewicht zu. Ihrem Verlobten und ihren Arbeitskollegen fielen die immer wieder auftretenden Absenzen auf. Einmal wurde sogar ein anfallsartiger Zustand mit planlosem Herumfuchteln von Armen und Beinen an ihr beobachtet. Seit dem 16. Januar litt die Patientin unter "Depressionen". Sie hatte Angst, etwas falsch zu machen, da sie Arbeiten durchführte, deren Ergebnis sie zwar feststellen, an deren Durchführung sie sich aber nicht erinnern konnte. Mitte Januar lag die Patientin morgens im Bett, stöhnte, hatte blutigen Schaum vor dem Mund und war nicht ansprechbar. Krämpfe wurden keine beobachtet. Erst gegen Mittag war sie fähig, ihre Arbeit in der Bäckerei wieder aufzunehmen. Für den Rest des Tages war sie unauffällig. Am Morgen des Aufnahmetages (16. 2.) traten große generalisierte Krampfanfälle, verbunden mit einer Bewußtseinsstrübung auf. Letztere bildete sich nicht zurück, und es erfolgte die Einweisung in unsere Klinik, wo ein "epileptischer Dämmerzustand noch ungeklärter Genese" diagnostiziert wurde. Der Aufnahmebefund ergab keine neuen Erkenntnisse, da die Patientin noch unansprechbar war. In der Nacht wurde die Patientin psychomotorisch unruhig und so laut, daß mehrfach Sonnifen gespritzt werden mußte. Morgens war sie bewußtlos. Während des Tages Verschlechterung des Allgemeinbefindens, es mußte eine Tracheotomie durchgeführt werden (17. 2.) Eine rechtsseitige Angiographie ergab einen Normalbefund. Das abgeleitete EEG zeigte eine stark abnorme, polymorphe, diskontinuierliche, sehr langsame Deltatätigkeit, die wechselnd Asymmetrien zeigte. Insgesamt eine Verschlechterung gegenüber dem EEG vom Aufnahmetag. Für die Nacht wurde die Patientin unter ein Sauerstoffzelt gelegt, wo sie nicht krampfte. Am nächsten Morgen (18. 2.) war sie nicht erweckbar. Die Pupillen reagierten auf Licht, das BABINSKI'sche Zeichen war jetzt beidseits positiv. Die Atemverhältnisse verschlechterten sich

trotz ständigen Absaugens, es kam zu einer Cyanose. Da der Nüchtern-
blutzuckerwert bei 42 mg % lag, wurde eine Behandlung mit Glukagon und
Traubenzucker durchgeführt, dennoch lag der Wert am Morgen des 19. bei
38 mg %. Im Verlauf des Tages stieg der Wert auf 212 mg % und blieb
befriedigend, dennoch war die Patientin bewußtlos. Krämpfe wurden nicht
beobachtet. Befinden während der nächsten Nacht unverändert. Am Mor-
gen des 20. kam es zu einigen angedeuteten Schreckkrämpfen. Die ein-
geleitete Behandlung wurde fortgesetzt. Ein internistischer Consiliarius
hatte mittlerweile die Patientin untersucht, ohne daß sich neue Gesichts-
punkte ergeben hätten. Patientin war nach wie vor bewußtlos, außer
einigen Reflexanomalien keine Änderung des Zustandes. Blutzuckerwert
morgens 161 mg %, abends 121 mg %. Eine erneute Untersuchung durch
denselben internistischen Consiliarius: "Nach seiner Meinung handelt es
sich bei der Patientin um kein internistisches Krankheitsbild, sondern
um ein cerebrales Geschehen, möglicherweise um einen Stammhirntumor.
Eine Elektrolytbestimmung zeigte Normwerte, desgleichen die Bestimmung
des Prothrombinwertes und die der Blutungs- und Gerinnungszeit. Zustand
der Patientin unverändert. Blutzuckerwerte am 22. morgens 161 mg %,
am 24. 155 mg %. Liquorbefunde normal Keine Anhaltspunkte für eine
hepatische, hypophysäre oder adrenale Genese des hypoglykämischen Zu-
standes. Während des Klinikaufenthaltes erlangte die Patientin das Bewußt-
sein nicht mehr, trotz entsprechender antibiotischer Therapie kam es zum
Infekt der Atemwege und zu Temperatursteigerungen über 41 Grad. Unter
den Zeichen des allgemeinen Kreislaufversagens starb die Patientin am
24.2., 8 Tage nach ihrer Aufnahme. Bei der Sektion fand sich ein pflau-
mengroßes Adenom im Pankreasschwanz.

Die erste Blutzuckeruntersuchung wurde bei der Patientin GE. AN. am
18.2. durchgeführt, also zwei Tage nach ihrer Aufnahme in die Klinik.
Danach konnte erst mit einer gezielten Therapie begonnen werden. Sie
kam nach achttägigem komatösen Zustand bei letztlich normalhohem
Blutzuckerspiegel ad exitum. Auch durch hohe Glukosegaben gelang es
nicht, sie aus dem Koma hypoglykämicum herauszuholen. Das bei ihr
gefundene Adenom war pflaumengroß, demnach größer als bei den meisten
bisher veröffentlichten Befunden, was man wahrscheinlich als Grund für
den rasanten und tödlichen Verlauf ihres Leidens annehmen darf. Ein inter-
nistischer Consiliarius kam nach zweimaliger Untersuchung der Patientin
zu dem Ergebnis, daß es sich um kein internistisches Krankheitsbild han-
de- le, sondern um ein cerebrales Geschehen, möglicherweise um einen Stamm-
hirntumor.

3) LE. ED.:

Sie war eine 27jährige Frau, die seit Frühjahr 1952 unter folgenden Erscheinungen litt: gesteigertes Schlafbedürfnis, Gefühl eingeschlafener Beine, morgens kaum erweckbar (lediglich durch stark gesüßten Kaffee, Coramin war wirkungslos), Anfälle von Bewußtlosigkeit mit retrograder Amnesie. Im Oktober 1952 konnte bei der ambulanten Untersuchung in unserer Klinik die Diagnose "Hypoglykämie zentraler oder insulinärer Genese" gestellt werden. Anschließend nach einem erneuten Anfall stationäre Aufnahme. Der Blutzucker war damals sehr tief. Auf Anraten aß die Patientin nach ihrer Entlassung viele Süßigkeiten. Gewichtszunahme um 14 Pfund. Im Dezember 1952 stationäre Behandlung in der I. Medizinischen Klinik der Universität München. Zeitweilige Besserung. Dann Anfälle mit Krämpfen der Hände. Im Nov. 1953 erneute stationäre Aufnahme durch die I. Medizinische Klinik. Dort wiederholtes Auftreten von hypoglykämischen Dämmerzuständen, die jeweils durch Glukoreinjektionen couplierbar waren. Durch nächtliche Zuckerwassergaben brachte man die meist morgens auftretenden Krisen unter Kontrolle. Als Therapie wurde eine intensive sedative Behandlung mit Sedovegan bzw. mit einem hypophysenblockenden Medikament angeordnet. Außerdem regelmäßige Nahrungsaufnahme und nächtliche Gaben von Zuckerwasser.

Die eigentliche Ursache für die hypoglykämischen Krisen konnte bei der Patientin LE. ED. trotz Zuhilfenahme sämtlicher fachärztlicher Untersuchungsmöglichkeiten und modernster klinischer Verfahren nicht festgestellt werden. Die Entlassungsdiagnose aus der I. Med. Universitätsklinik lautete: "Auf Grund unserer Untersuchungen haben wir keine Veranlassung anzunehmen, daß die Neigung zu hypoglykämischen Zuständen bei der Patientin durch ein Geschehen im Pankreas ausgelöst wird. Dementsprechend neigen wir jedoch dazu, wegen der bestehenden Striae, des ausgedehnten Vollmondgesichtes in erster Linie an ein hypophysär-diencephales Geschehen zu denken, wenn auch die diesbezüglichen Befunde keine sichere Bestätigung dieser Ansicht gegeben haben."

Im September 1954 wurde im Städt. Krankenhaus München-Nord ein kirschgroßes Adenom aus dem Pankreaskopf der Patientin LE. ED. entfernt. Postoperativ stieg der Blutzucker auf 390 mg % an, es ergaben sich Komplikationen (Fistel), die eine 8 1/2 monatige Weiterbehandlung erforderlich machten. Danach vertrug die Patientin normales Essen und hatte keinerlei Beschwerden mehr.

DISKUSSION

Die möglichen Ursachen der Hypoglykämie

Wie man aus der Vielgestalt der gesammelten Veröffentlichungen ersieht, kommt es trotz der mittlerweile gewonnenen Erkenntnisse über die Hypoglykämie immer wieder zu diagnostischen und therapeutischen Schwierigkeiten. Bei einer hypoglykämischen Krise und gerade bei der, die durch ein Inselzelladenom - also "organisch" - bedingt ist (im Gegensatz zur funktionellen, leichter verlaufenden Form), ist praktisch jede Abweichung vom normalen körperlichen und seelischen Befinden möglich. Vor allem erschwerend für die Diagnose eines somatischen Leidens wirkt sich der Umstand aus, daß meist (vor allem in fortgeschrittenen Stadien) psychisch-neurologische Störungen auftreten.

Die hypoglykämische Krise kann bei Diabetikern durch absolute oder relative Überdosierung von Insulin entstehen, z. B. durch das Auslassen von Mahlzeiten trotz durchgeführter Insulininjektion. Das dann auftretende Koma hypoglykaemicum ist u. U. vom Koma diabeticum nicht sofort abgrenzbar.

Als weitere Möglichkeit zur Auslösung einer Hypoglykämie kann die Intoxikation durch Gifte oder Pharmaka, wie Morphium, Strychnin, Phosphor, Tetrachlorkohlenstoff, Atropin, Ergotamin, Pilzgifte, Sulfonamide, Invenol u. a. in Betracht kommen (ROSNER et al. hatten eine 15jährige Patientin zu behandeln, die über längere Zeit Flugzeugbaukastenleim eingeatmet hatte).

Lebererkrankungen wie Hepatitis, aufsteigende infektiöse Cholangitis, Karzinose, chronisch destruierende Lebererkrankungen und die Glykogenspeicherkrankheit können ebenso zu hypoglykämischen Anfällen führen. Allerdings werden die hierbei auftretenden klinischen Symptome wie Ikterus usw. die Verwechslung mit anderen Ursachen weitgehend ausschließen.

Als weitere Ursachen sind die Erkrankungen des Zentralnervensystems zu nennen, desgleichen Schädelhirntraumen oder Operationen von Hypophysenadenomen (SACHSSE).

Eine renale Glykosurie kann durch die Senkung des Schwellenwertes der Niere für Zucker ursächlich für eine Hypoglykämie sein.

Weiterhin sind hypoglykämische Krisen bekannt nach Perioden von Hunger und Unterernährung, in der Rekonvaleszenz, während der Laktationsperiode und prämenstruell.

Bei vegetativ labilen Menschen können hypoglykämische Symptome bei zu langen Pausen zwischen den Mahlzeiten oder 1 bis 1,5 Stunden nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten auftreten. Hierher gehört insbesondere der asthenische, vagoton eingestellte leptosome Konstitutionstyp.

Als physiologisch ist die während und nach körperlichen Anstrengungen auftretende Hypoglykämie anzusehen.

Durch Unterfunktion der gegenregulatorisch wirkenden Organe, wie Nebenniere (M. ADDISON), Hypophyse (SIMMOND'sche Kachexie), Schilddrüse (Myxödem) kann es zum Auftreten eines relativen Hyperinsulinismus kommen. Ebenso bei pluriglandulärer Insuffizienz.

Beim primär funktionellen Hyperinsulinismus kommt es durch den physiologischen Reiz der normal starken Blutzuckersteigerung nach den Mahlzeiten zu einer übermäßig starken Insulinausschüttung durch den organisch unveränderten Inselapparat.

Zum sekundär (alimentär) funktionellen Hyperinsulinismus kommt es nach Gastrektomie, Gastroenterostomie oder 2/3 Resektion des Magens (Dumping Syndrom) seltener bei Duodenalulkuskrankheiten. Hier verursacht die abnorm starke Blutzuckersteigerung nach den Mahlzeiten (fehlende Reservoirfunktion des Magens) eine adäquate Insulinausschüttung durch das normale Inselorgan.

Als letzte und im Rahmen dieser Arbeit wichtigste Ursache wäre der sog. organische Hyperinsulinismus (KATSCH "perniziöser Insulinismus") zu nennen. Hierbei kommt es auf Grund von Tumoren, diffuser oder umschriebener Hyperplasie und Hypertrophie der LANGERHANS'SCHEN Inseln zu hypoglykämischen Anfällen. Die Tumoren können gutartig (Inselzelladenom) oder bösartig (Inselzellkarzinom, sogar metastasierend) sein. Ebenso wurden extrapancreatisch gelegene Tumoren gefunden, die ursächlich für hypoglykämische Anfälle waren. Hierbei handelt es sich meist um Sarkome des Bauch- oder Thoraxraumes sowie Adenome bzw. Karzinome der Nebennieren (SACHSSE und BLANK).

Den zahlreichen Verursachungsmöglichkeiten entspricht das häufige Vorkommen der Spontanhypoglykämie. Nach internistischer Ansicht leiden 10 - 15 % der Durchschnittsbevölkerung an spontanhypoglykämischen Anfällen (STUTTE).

Wie aus den Untersuchungen von BREIDAHN et al. hervorgeht, sind die Mehrzahl der Tumoren Adenome, am wenigsten kommen im Pankreas metastasierende Karzinome vor. Ihre Untersuchungen erstreckten sich auf 91 Patienten. Bei 76 von ihnen wurde ein Pankreastumor gefunden, und zwar: 46 Adenome (davon 27 bei Männern und 19 bei Frauen), 23 Karzinome 1. Grades (13 bei Männern und 10 bei Frauen) und 7 metastasierende Karzinome (5 bei Männern und 2 bei Frauen). Eine besondere Häufung der Adenome war im 4. Lebensjahrzehnt zu finden, und zwar zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr 22 Tumoren (Adenome und Karzinome). Der jüngste Adenompatient war weniger als 10 und der älteste über 70 Jahre alt. Aus der großen Zahl der Benennungen, wie Nesidioblastom, Pankreasadenom, Inselzelladenom, Insulom, B-Inselzelladenome, Fibroadenoinsulom, Pankreas-krebs für diesen eigentlich gutartigen fibroepithelialen Tumor der Bauchspeicheldrüse mag man erkennen, wie schwierig die Klassifizierung dieser Gewebswucherung ist. Ganz abgesehen davon, daß "vielfach die Abgrenzung der Adenome gegen umschriebene Hyperplasien bzw. regeneratoische Über-schußbildungen schwierig oder überhaupt nicht durchführbar ist." (HAMPERL)

Als Ursachen für die hypoglykämischen Anfälle werden diskutiert:

1. Produktion von Insulin oder einer anderen hypoglykämisch wirkenden Substanz durch den Tumor (FROESCH et al., KATTSCH, TERBRÜGGEN)
2. Produktion einer die Insulinsekretion im Pankreas fördernde Substanz durch den Tumor.
3. Übermäßiger Glukoseverbrauch durch den Tumor.
4. Hemmung der Glukoseausschüttung aus der Leber.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß es auch Adenome der Bauchspeicheldrüse gibt, die keine Unterzuckerung verursachen. Als mögliche Gründe für die klinischen Symptome führt TERBRÜGGEN die Tatsache an, daß durch die Unterzuckerung irreversible Ganglienzelldegenerationen im Gehirn auftreten. Ebenso dürfte vom Ausmaß dieser Degeneration abhängig sein, inwieweit ein hypoglyk. Koma durch Glukosegaben coupierbar ist. "Vielleicht spielt dabei die Glykogenverarmung des Gehirns eine besondere Rolle, vielleicht auch die nach Insulin auftretende Alkalose". (TERBRÜGGEN) Er konnte im Experiment nachweisen, daß ein schon längere Zeit bestehendes hypoglykämisches Koma nicht mehr coupierbar war, obwohl dies zu Beginn des komatösen Zustands noch möglich war.

LAWRENCE et al. fanden bei ihren pathologisch anatomischen Untersuchungen eine weitgehende Degeneration und Nekrose der Nervenzellen mit Proliferation der Mikro- und Makroglia. Die stärksten Veränderungen betrafen die Hirnrinde, den Nucleus caudatus und das Putamen, leichtere Veränderungen waren im Cerebellum und im Hirnstamm feststellbar. Interessant ist, daß die von ihnen untersuchten Gehirne alle ähnliche Veränderungen aufwiesen, obwohl die Gründe für die Hypoglykämie verschiedenartig waren. Drei der Patienten waren an lang dauernder Insulinüberdosierung gestorben, zwei kamen im Rahmen einer Schizophreniebehandlung im prolongierten Insulinschock ad exitum. Ein Patient war an den Folgen eines intra vitam nicht diagnostizierten Inselzelladenoms des Pankreas verschieden. Bei allen sechs fanden sich ähnliche Veränderungen, wie sie andererseits auch bei Sauerstoffmangel im Gehirn gefunden werden. Der Glukosemangel führt demnach zu einem Versagen der intrazellulären Oxydationsvorgänge. "Für die Zelle ist es offenbar gleichgültig, ob die Zufuhr von Sauerstoff oder Kohlehydraten unterbrochen wird" (BODECHTEL). Diese pathologischen Veränderungen sind verantwortlich zu machen für länger oder kurzer dauernde neurologische Erscheinungen. Was die hypoglykämische Schädigung des peripheren Nerven anbelangt, so besteht noch Unklarheit über die Lokalisation des Defektes, nämlich in den Vorderhornzellen oder im peripheren Nerven selbst. Dies mag man aus der großen Zahl der Benennungen dieses Syndroms ersehen, wie Polyneuritis, periphere Neuritis, Auflösung von Vorderhornzellen, degenerative Myositis, Muskelatrophie, Amyotrophie, Neuropathie (ROSNER und ELSTAD). Neben Atrophie der Beinmuskulatur (Spitzfußstellung, SILFVERSKIÖLD), horizontalem Nystagmus und Reflexstörungen ist hierbei das auffallendste körperliche Merkmal die Muskelatrophie der Hände. Diese peripher nervösen Schäden sind weitgehend reversibel, obwohl eine Verschlechterung in den ersten Wochen nach Beseitigung des zu Grunde liegenden metabolischen Defektes auftreten kann. Allerdings ist eine völlige Rückbildung der Muskelatrophie nach längerer Krankheitsdauer nicht mehr möglich (LIDZ et al.). Im Rahmen der Schädigungen des Zentralnervensystems ist es nicht ganz ersichtlich, warum Hemiplegien auftreten. Eigentlich sollte man doch erwarten können, daß beide Hemisphären gleich betroffen werden durch einen länger dauernden Zuckermangel und daraus resultierend eine beidseitige Lähmung. Hierbei dürften allerdings Durchblutungsfaktoren eine gewisse Rolle spielen. BODECHTEL spricht von einer Erhöhung der Hirndurchblutung im hypoglykämischen Schock als Kompensationsmechanismus gegen die Drosselung der Glukosezufuhr. Daß nicht nur die höher gelegenen Zentren betroffen sind, sondern auch das Rückenmark, wiesen TOM und RICHARDSON nach. Bei einem ihrer Patienten konnte die richtige Dia-

gnose intra vitam nicht gestellt werden, da das Bild einer streng begrenzten Muskelatrophie der Beine vorherrschte. Die spinalen Vorderhornzellen waren zerstört. Auf Grund von klinischen Beobachtungen, Autopsieergebnissen und experimenteller Wahrscheinlichkeit kommen ROSNER und ELSTAD zu dem Ergebnis, daß das Nervensystem verschieden empfindlich gegenüber Glukosemangel ist.

I. Am empfindlichsten sind demnach die Nervenzellen des Zentralnervensystems, und zwar:

1. Großhirnrinde und Kleinhirn
2. Basale Ganglien, Thalamus und Hypothalamus
3. Mittelhirn
4. Medulla
5. Vorderhornzellen des Rückenmarks

II. Sympathische Ganglien

III. Periphere Nervenfasern

1. nicht myelinhaltige (nonmyelinated)
2. myelinhaltige (myelinated)

Wie häufig überhaupt mit Insulomen zu rechnen ist, mag die Feststellung von CAMPBELL veranschaulichen. Er fand bei jeweils 900 Sektionen ein Insulom.

Symptome

Wie aus den bisherigen Beispielen zu ersehen war, kann das klinische Bild der Hypoglykämie außerordentlich vielseitig sein. Eine große Ähnlichkeit besteht zwischen den Symptomen des hypoglykämischer Anfalls und denen, wie sie im prolongierten Insulinschock bei der Schizophreniebehandlung gefunden werden. Hierbei kommt es auch zu Krampfanfällen, die sich zu Streckkrämpfen steigern können.

BODECHTEL berichtet über den vierten Insulinschock bei einem 14-jährigen Jungen, bei dem es zu einem prolongierten Insulinkoma kam. Die tiefe Bewußtlosigkeit des Patienten ging über in Unruhezustände mit extrapyramidalen, choreatisch-athetotischen Bewegungen. Schließlich bot er das Bild einer Torsionsdystonie, Korneal-, Schluck- und Hustenreflex waren erhalten, ebenso die primitiven Saug- und Schmatzreflexe. Das BABINSKI'SCHE Zeichen war beidseitig auslösbar. Es bestand ein Rigor, eine Spastik war nicht nachweisbar. Nach einer Woche reagierte der Patient wieder auf Schmerzreize, nach 10 Tagen konnte er aus der Flasche saugend trinken. Nach drei Wochen erst begann er Kontakte mit der Umgebung aufzunehmen, mit stotternden unkoordinierten Worten. Es blieb auch später ein erheblicher geistiger Defekt zurück, außerdem eine Koordinationsstörung bei allen Bewegungen und eine extrapyramidale Bewegungsstörung mit Zittern, chorea-tisch-athetotischer Unruhe und Rigor.

Generell kann man das Erscheinungsbild nach zwei Anfallstypen unterscheiden (BLACK et al.), den weniger schweren Anfall, der meist vor dem Frühstück oder Mittagessen auftritt, nicht länger als 10 Minuten dauert und durch Essen zu beheben ist. Seine Hauptsymptome sind: Zittern, Schwitzen, ungewöhnlicher Hunger, allgemeine Schläffheit, Nervosität, Herzklopfen ohne Beeinträchtigung des Bewußtseins. Als Grund hierfür wird eine erhöhte Adrenalinausschüttung als Antwort auf den Blutzuckerspiegelabfall angenommen. Der schwere Anfall ist vornehmlich durch eine Störung der cerebralen Abläufe gekennzeichnet. Diese Art von Anfällen ist in ihrem Erscheinungsbild sehr variabel, d. h. sie differieren nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch bei ein und demselben Patienten. Die Vielfalt der Symptome reicht von kurzen Perioden des Verwirrseins über epileptiforme Anfälle mit Schrei und Zungenbiß bis zum letalen Koma hypoglycaemicum. CRAIN und THORN erfaßten statistisch die Häufigkeit hypoglykämischer Symptome bei 193 Patienten mit Inselzelladenomen, am häufigsten war der Verlust des Bewußtseins feststellbar (bei 58 % der Patienten), dann folgten: Verwirrungszustände (54 %), Müdigkeit und Schwindelgefühl (41 %), tiefes Koma (40 %), Schwitzen (36 %), Schläfrigkeit und

stuporöse Zustände (35 %), Geistesabwesenheit (30 %), Sehstörungen (30 %), Amnesie (28 %), klonische Krämpfe (24 %), lärmendes Benehmen (20 %), Kopfschmerzen (20 %) Hungergefühl (14 %), Pos. BABINSKI'SCHES Zeichen (13 %), Paraesthesien (13 %), erhöhte Reizbarkeit (11 %), vorübergehende Hemiplegie (10 %), Leibschmerzen, z. B. epigastrischer Linksschmerz (8 %), Herzklopfen (3 %). Im allgemeinen nehmen die Anfälle mit ihren psychischen und vegetativen Begleiterscheinungen an Schwere und Häufigkeit zu. Im Gegensatz dazu (Ausnahme: zerebral bedingte) sind die Anfälle bei allen anderen Hypoglykämieformen sporadischer und unabhängiger von Nahrungsaufnahme und anderen Faktoren, haben eine kürzere Dauer und sind nicht so schwer. Hier sei vor allem auf den ausführlich geschilderten 14jährigen Krankheitsverlauf einer Patientin (ST. EL.) unserer Klinik hingewiesen. Inwieweit ihre auffällig absonderliche Persönlichkeit durch die lange dauernde Unterzuckerung des Gehirns bedingt wurde, läßt sich nicht abgrenzen. Lediglich die Tatsache, daß sie eine abnorme Persönlichkeit war, die lange Jahre auf Grund eines Inselzelladenoms an hypoglyk. Krisen litt, war feststellbar. Dem progredient sich verschlimmernden Verlauf der adenombedingten Hypoglykämie scheint das Beispiel einer 22jährigen Lehrerin zu widersprechen (BLACK et al.). Sie erlitt während dreier Monate keine Verschlechterung ihres Zustandes, sondern blieb in einem anomalen psychischen Stadium, das hauptsächlich durch Apathie, Erinnerungsschwäche, Affektlabilität und eine linksseitige Parese gekennzeichnet war. Anschließend trat jedoch der perniziöse Charakter des organischen Hyperinsulinismus wieder in Erscheinung. Nach der nun folgenden Operation (Entfernung des Adenoms) bildeten sich alle Symptome bis auf die leichte linksseitige Parese zurück.

Besonders interessant ist die Tatsache, daß sich die hypoglykämischen Beschwerden während einer Gravidität trotz Vorhandenseins eines Inselzelladenoms voll zurückbilden können, um wenige Wochen nach der Geburt erneut aufzutreten (KA TSCH, BERNHARD, BECKER und NUSSELT).

Sogar der Kohlenhydrathaushalt der Kinder war völlig normal, was eigentlich nicht zu erwarten war. Die Erklärung für diese zeitweilige "Besserung" dürfte in einer erhöhten Leistungsfähigkeit der Schwangerschaftshypophyse zu sehen sein (KA TSCH). Umgekehrt wird die Aktivität des Pankreasadenoms bei nicht graviden Frauen durch Hormone des Hypophysen-Ovarial-Komplexes (WEBSTER und BLADES), "pituitary-ovarian complex") erhöht. Weitere Beobachtungen über die Zusammenhänge zwischen Menstruation und glykopenischen Anfällen bei WHIPPLE und FRANTZ, MITCHEL et al., HOWARD et al. Ein sehr seltenes, bisher im Schrifttum nur einmal veröffentlichtes Symptom, war die bei einem 31jährigen Bauarbeiter festzustellende auffällige Steigerung

"vita sexualis" (... "An increase in sexual demands on his wife to 5 and 6 times daily".), die sich nach der Entfernung eines Inselzelladenoms normalisierte ("reduction in sexual activity to once daily".) (ROSNER und ELSTAD).

Diagnose

Wo psychopathologische Störungen die hervorstechenden oder sogar die einzigen sinnfälligen Symptome hypoglykämischer Krisen sind, werden sie häufig - je nach ihrer speziellen Symptomgestaltung - entweder in ihrer krankhaften Natur überhaupt verkannt oder aber irrtümlicherweise auf andere Krankheitsursachen zurückgeführt. So z. B. Antriebsarmut als Trägheit, Erregungszustände als Hysterie oder Psychopathie, Dämmerzustände - besonders, wenn sie mit hypoglykämischen Krampfanfällen vergesellschaftet sind - als Epilepsie.

BREIDAHN et al. fanden 1956 noch eine erschreckend hohe Zahl von Fehldiagnosen. Von den von ihnen untersuchten 91 Fällen, wo die Patienten z. T. über mehrere Jahre verschieden schwere hypoglykämische Symptome zeigten, wurden 46 Fälle (also etwa die Hälfte !) falsch diagnostiziert. Die häufigste Verwechslung erfolgte mit der Epilepsie (in 14 Fällen), dann folgten chronisch nervöse Erschöpfung (6 Fälle), Psychosen (6), Hirndurchblutungsstörung (4), Hysterie (4), Menopause (3), je zwei Fälle wurden für Tetanie, Gehirntumor und diabetisch bedingt gehalten. (Das Vorkommen von hypoglykämischen Beschwerden in einer prädiabetischen Stoffwechselerkrankung ist nicht ganz von der Hand zu weisen.) Zwei Patienten wurden beschuldigt, angetrunken zu sein und bei einem Patienten wurde eine Herzattacke "festgestellt". BERGER hatte bereits zwei Jahre früher auf die allgemeine Unsicherheit in der Diagnosestellung beim hypoglykämischen Syndrom hingewiesen, "... auch in unserem eigenen Beobachtungsbereich findet sich dasselbe Verhältnis. Ein Großteil aller Kranken wird primär dem Neurologen überwiesen". SACHSSE und BLANK fanden in den Krankenblättern eines 58jährigen Patienten folgende Diagnosen: "Latenter Diabetes, Pankreas-Karzinom, Zerebralsklerose, Hirngefäßspasmen, Rentenwunsch (!!!). Der Patient konnte, wie viele andere "unklare Fälle" durch die Entfernung eines Inselzelladenoms geheilt werden.

Die wichtigste Sofortdiagnose ist die Unterscheidung zwischen einem Koma hypoglykaemicum (auch bekannt vom prolongierten Insulinschock) und dem Koma diabeticum.

	<u>Koma hypoglykaemicum</u>	<u>Koma diabeticum</u>
Atmung:	normal, manchmal schnarchend	Mußmaul'sche Atmung (Acetongeruch !)
Puls:	häufiger Bradykardie als Tachykardie, sonst gut gefüllt, häufig extra-systo- lische Arrhythmie	Tachykardie
Blutdruck:	Hypertonie und Hypotonie	Hypotonie
Haut und Schleimhäute:	feucht	trocken, schlechter Turgor
Muskeltonus:	erhöht, Krämpfe	schlaff
Reflexe:	lebhaft und ge- steigert BABINSKI pos.	abgeschwächt oder ganz feh- lend, keine pathol. Reflexe
Bulbi:	normale Tension	weich, gut eindrückbar
Blutzucker:	erniedrigt	erhöht

Auf eine i. v. Injektion von 20 - 50 ccm Dextrose kann es (in den meisten Fällen) beim hypoglyk. Koma zum Erwachen des Patienten kommen. Der Patient im diabetischen Koma reagiert nicht darauf. Seine Stoffwechsellage wird durch diese kleine Zuckermenge nicht bedeutend verschlechtert. Wie oft allerdings der komatöse Adenompatient auch auf hohe Traubenzucker-gaben nicht mehr reagiert, sogar bei Erhöhung seines Blutzuckerspiegels auf normale Werte, wurde bereits erwähnt. Im folgenden Teil der Arbeit möchte ich auf die Möglichkeiten hinweisen, die mit einiger Wahrscheinlichkeit die Diagnose "perniziöser Insulinismus" bzw. "operationsbedürftiges Insulom" ermöglichen.

aa) klinische Zeichen

In den älteren Veröffentlichungen (KA TSCH, DERRA) wird mehr Wert auf das klinische Bild gelegt, während die neueren Beiträge (ZENKER) auf verfeinerte Laboratoriumsmethoden hinweisen. Beides ist für die Diagnosestellung wichtig. Neben der klinischen Symptomatik ("man muß bei allen krisenhaften oder neurologischen Zustandsbildern an eine Hypoglykämie als mögliche Ursache denken" BODECHTEL) gibt weitere diagnostische Hinweise die von WILDER empfohlene Hungerprobe.

bb) Hungerprobe

Hierbei wird der Patient bis zu 48 Stunden ohne Nahrung gelassen, was bei Patienten mit Inselzelladenomen meist schon nach einigen Stunden zu hypoglykämischen Krisen verschiedener Schwere führt (SKILLERN et al., DERRA et al., BERGER). BLACK et al. empfehlen den Patienten so lange hungern zu lassen, bis ein Anfall beginnt, um dann die Höhe des Blutzuckerspiegels und die Auswirkung von oralen und intravenösen Glukosegaben zu ermitteln. BREIDAHN, SACHSSE und BLANK kommen an Hand ihrer Beobachtungen zu dem Ergebnis, den organischen Prozeß (Insulinom) mit Hilfe des Hungerversuchs vom funktionellen Formenkreis trennen zu können. Bei Epileptikern und Hysterikern fiel die Hungerprobe negativ aus. Insgesamt gesehen ist sie auf Grund ihrer Einfachheit und ihrer guten Ergebnisse ein in der Literatur häufig zu findendes diagnostisches Hilfsmittel.

cc) WHIPPLE'sche Trias

WHIPPLE hat drei Kriterien für die Diagnose von tätigen Inselzelltumoren aufgestellt:

1. Anfälle nervöser Art oder den gastro-intestinalen Bereich betreffend, die im Nüchternzustand auftreten.
2. Während dieser Anfälle muß der Blutzuckerspiegel unter 50 mg % liegen.
3. Augenblickliches Verschwinden der Symptome nach Glukosegaben.

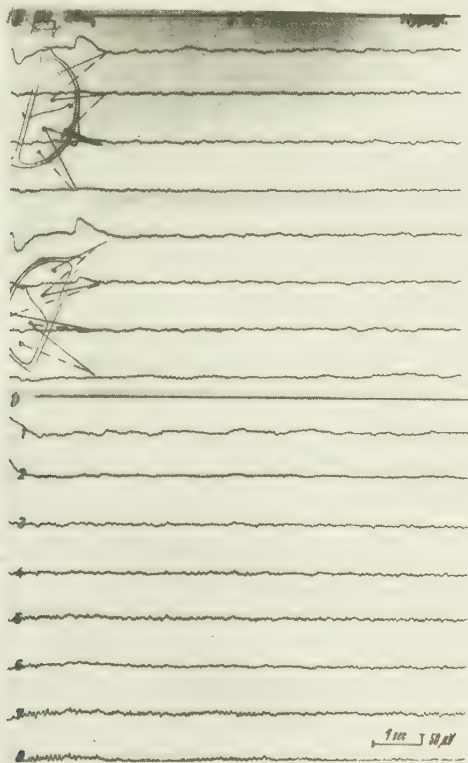
Jedoch gibt es zu jedem dieser drei Punkte Ausnahmen, bei einigen Patienten traten die Anfälle spontan und unabhängig von Mahlzeiten oder Hungergefühlen auf. Obwohl eine Patientin große Glukosegaben bekam, erwachte sie nicht aus ihrem Koma, sondern verstarb an ihrem Inselzelladenom. Andere Patienten zeigten während der Anfälle einen Blutzuckerwert von 60 mg % und darüber. Daher ist anzunehmen, daß nicht nur der tiefste Wert, sondern der Grad des Abfalls ("rate of decline in blood-sugar", ROSNER und ELSTAD) eine bedeutende Rolle spielt. Die alleinige Blutzuckerkontrolle zeigt letztlich nur ursächliche Zusammenhänge zwischen den hypoglykämischen Symptomen und dem Blutzuckerspiegel. Bei der von BREIDAHN et al. gemachten Untersuchung an 91 Patienten zeigten 47 Patienten morgendliche Anfälle. Während der Anfälle lag der Blutzuckerspiegel von 23 Tumorpacienten zwischen 31 und 35 mg %, 19 Patienten erreichten Werte zwischen 36 und 45 mg % und 33 Patienten Werte zwischen 21 und 30 mg %. Sämtliche Blutzuckerwerte lagen somit unter 45 mg %. KATSCH berichtet von Patienten, deren Organismus sich in erstaunlicher Weise auf niedrigste Blutzuckerwerte eingestellt hatte. "Es muß im Laufe der Zeit eine starke Anpassung an den Zustand durch Kombinationsmöglichkeiten eingetreten sein, die der Gehirn- und wahrscheinlich auch der Allgemcinstoffwechsel besitzt, ohne daß wir dieselben bisher ganz durchschauen", DERRA und SCHMIDT.

Desgleichen schreibt STUTTE, daß das Auftreten psychischer Alterationen nicht streng an das Ausmaß der Erniedrigung des Blutzuckerspiegels gekoppelt ist. "Gelegentlich werden schon bei Blutzuckerwerten von 60 - 70 mg % deutliche psychische Veränderungen beobachtet, während in anderen Fällen bei Werten um 40 mg % noch relative seelische Intaktheit bestehen kann."

dd) EEG

Während eines hypoglykämischen Anfalls treten Veränderungen im Elektroenzephalogramm auf. Der Aussagewert des EEG im Rahmen der Diagnose eines Inselzelladenoms ist begrenzt. ROSSNER und ELSTAD sahen "high potential slow waves (1 to 3 cycles per second) appearing in all leads, slightly more over the left hemisphere". ZIEGLER fand bei einem 12jährigen Knaben während eines Anfalls ein dem Schlaf-EEG entsprechendes Bild, das keine Epilepsiepotentiale enthielt und sich unter Glukosezufuhr normalisierte. SACHSSE fand bei einem 58jährigen Patienten im fronto-parietalen Bereich frequenzerniedrigte Wellen im Sinne einer allgemeinen Störung der hirn-elektrischen Tätigkeit, keine Krampfstromabläufe. Desgleichen bei einer 25jährigen Frau in sämtlichen Ableitungen frontal beiderseits eine erhebliche Frequenzverlangsamung und diffuse Allgemeinveränderungen. Ähnliche Allgemeinveränderungen unspezifischer Art, die im wesentlichen durch Aktivitätsminderung, d. h. Verminderung der Wellenzahl bei gleichzeitiger Vergrößerung der Amplituden gekennzeichnet sind, werden auch von BLACK, BASS, WEBSTER angegeben. Auch die EEG-Befunde der Patienten der Universitäts-Nervenklinik München führten zu differentialdiagnostisch wenig aufschlußreichen Ergebnissen. In einem Fall wurde ein "besonnener epileptischer Dämmerzustand" als Einweisungsdiagnose gestellt.

Bei der Patientin LE. ED. ergab sich bei der ersten EEG-Ableitung am 9. 10. 52 folgendes Bild:



In Ruhe:

Sehr gering ausgeprägter, kleiner Alpharhythmus mit Übergang in Beta-
wellen. Keine Seitendifferenz.

Hyperventilation:

Sehr geringe Aktivierung eines kleinen schnellen Alpharhythmus.

Beurteilung:

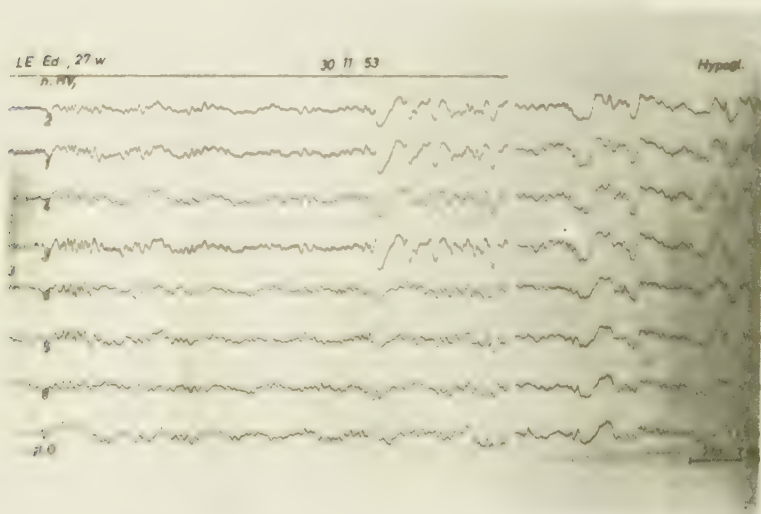
Flaches EEG. Kein Herdbefund. Kein Anhalt für einen Dämmerzustand.

Das Kontroll-EEG vom 30.11.53 ergab folgendes Bild:

In Ruhe:

Unregelmäßige 9/s., mangelhafter Lidschlußeffekt. Verlangsamte 8/s.
Kleine Betätigtigkeit.

Gelegentlich flache 5/s. Serien mit Maximum über der vorderen Schädelhälfte. Später längere 5-6/s. Serien, zeitweilig leichte Spannungsminderung. Auf Anruf Alphaaktivierung, bei Augenöffnen Alphablockade und nach Lidschluß reaktivierte Alphetätigkeit, aber anschließend auch unregelmäßigere 5-6/s. Thetaserien mit Maximum frontal. Kurz danach Übergang in flache 3-4/s., weiterhin zunehmend unregelmäßigere Thetatätigkeit mit einzelnen Deltakomponenten. Dabei einzelne steile Formen frontal bis praecentral ("reagiert nicht").

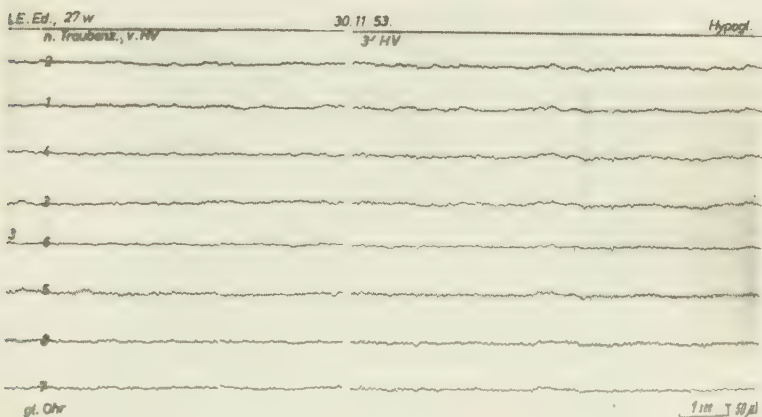


In HV:

Rasch aktiviert unregelmäßige 3-4/s. Serien, die nach Lidschluß deutlicher hervortreten, überlagernd gelegentlich raschere 14-18/s. Später unregelmäßige 2-1/2/s. mit angedeutet steilen Formen.

Traubenzucker-Injektion i. v. :

Flache, rasche, unregelmäßige 10/s., 20 U/V und diffuse etwas unregelmäßige Betätigkeit. Nach Lidschluß aktiviert 10-11/s. mit physiologischen Seitendifferenzen.



In HV:

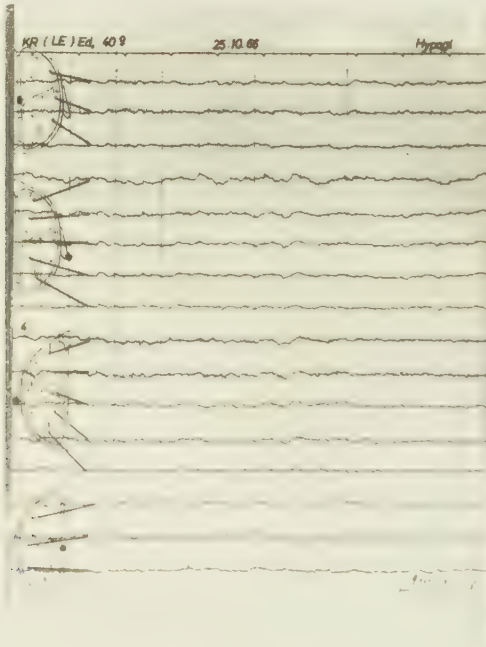
Etwas vermehrt 8 - 9/s. praecentral. Nach HV etwas verzögerte Rückkehr zum Ausgangsverhalten mit monomorphen 8 - 9/s. praecentral.

Zusammenfassung:

Ruhe-EEG im Stadium der Hypoglykämie abnorm mit unregelmäßiger Theta-tätigkeit, die zunächst in Serien auftritt, aber zunehmend langsamer und unregelmäßiger wird. Bei HV auch langsamere 1/2 - 2/s. Deltaserien mit einzelnen steilen Formen, dabei auch intermittierend 14 - 16/s. Betaserien. Nach der Injektion von Traubenzucker Rückgang zum Ausgangsverhalten mit diffuser, flacher, etwas rascher Grundtätigkeit. Im Vergleich zu den beiden Voraufnahmen ist die Grundtätigkeit nach Traubenzuckerinjektion unverändert.

Beurteilung:

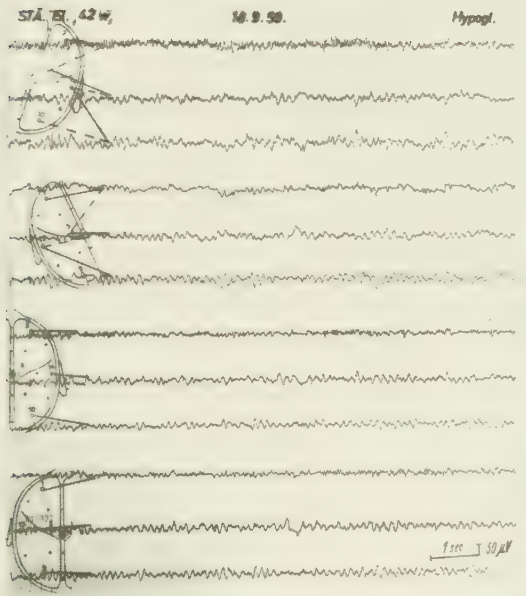
Diffuse Veränderungen im Stadium der Hypoglykämie, die laufend zunehmen und sich nach Injektion von Traubenzucker erheblich bessern. Nur einzelne steile Wellen und Betaserien, ein weiteres Kontroll-EEG vom 25. 10. 66 bot folgendes Bild:



Beurteilung: Zusammenfassend:

In Ruhe flache, rasche Grundaktivität, Rechtsseitig 12/s., -A. j. Aktivität, 20-30 Mikrovolt. Diffuse Betatätigkeit, 10-20 Mikrovolt. Nach Lidschluß aktivierte 12/s., rechts etwas höher als links. Guter Lidschlußeffekt.

Die elektroencephalographischen Ableitungen der Patientin ST.EL. ergaben:



1. EEG vom 18.9.59

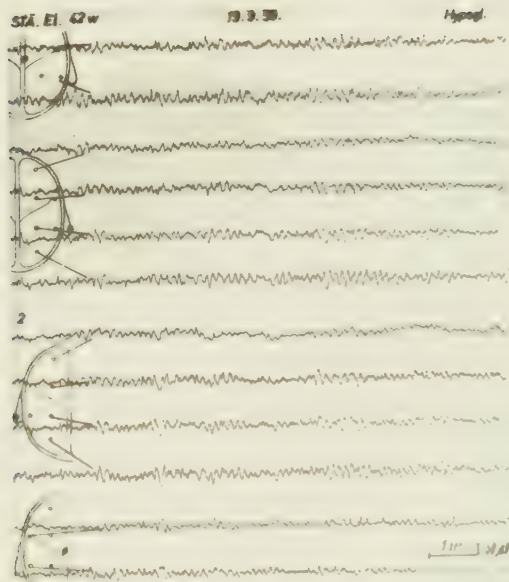
In Ruhe:

(Unzureichende Entspannung) unregelmäßige 9-8/s, Alphetätigkeit. Links temporal gelegentlich unregelmäßigere 9-8/s. mit angedeuteten 6-5/s. Thetakomponenten.

Zusammenfassung:

Ruhe-EEG leicht abnorm mit verlangsamter, unregelmäßiger Grundtätigkeit und einzelnen Thetakomponenten links temporal.
Keine Herdtätigkeit.

2. EEG vom 19.9.59



In Ruhe:

Unregelmäßige 9/s. Alphas. Verlangsamte 8-7 s. temporal. Ausreichender Schlußreifeffekt. Gelegentlich überlagert 4-3 s. Wellen, besonders rechts temporal hinten. Vereinzelt höhere 3/s. Deltakomponenten und kleine Spitzen rechts, temporal, hinten.

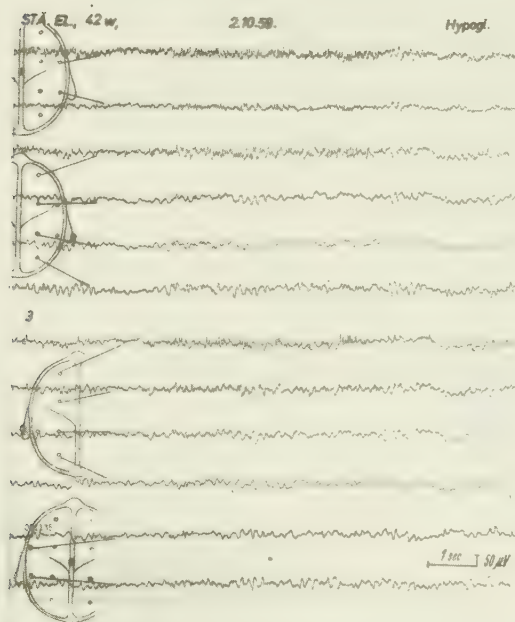
Zusammenfassung:

Ruhe-EEG abnorm mit verlangsamter, unregelmäßiger Grundtätigkeit und Thetakomponenten rechts temporal. Im Vergleich zur ersten Aufnahme vom 18.9.59:

1. Die Grundtätigkeit nicht wesentlich verändert.
2. Die lokalisierten Anomalien jetzt rechts temporal deutlicher.

Diffuse Anomalien mit einzelnen lokalisierten Anomalien besonders rechts temporal hinten (Es ist möglich, daß bei der weiten Elektrodendistanz der ersten Aufnahme diese lokalisierten Anomalien der Beobachtung entgingen und sich in überhöhten Alphawellen rechts verbargen). Es sind derartige Veränderungen häufig auch bei Psychosen zu beobachten (insbesondere, wenn längere Konvulsivbehandlungen vorangegangen sind).

3. EEG vom 2. 10. 59



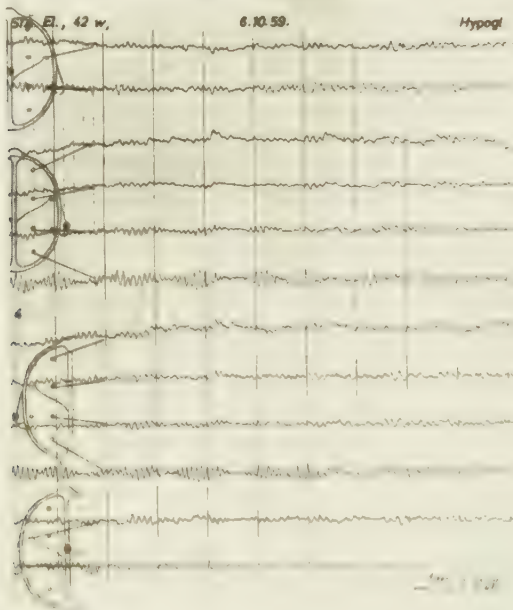
In Ruhe:

Nach Somnifen rasche 11-12/s; Grundtätigkeit, diffuse rasche Thetawellen, 20/s. Betatätigkeit praecentral, später vermehrt diffuse Betawellen und polymorphe 8/s. occipital.

Zusammenfassung:

Ruhe-EEG leicht abnorm mit unregelmäßiger rascher Tätigkeit (nach Barbituratgabe).

4. EEG vom 6.10.59



In Ruhe:

10-11/s. Grundtätigkeit mit gutem Lidschlußeffekt, zeitweilig flache Thetawellen, geringe Betatätigkeit.

In HV:

Unregelmäßigkeiten und langsamere Thetakomponenten.

Nach HV-Ende:

Rasche Rückkehr zum Ausgangsverhalten, vermehrt Thetawellen temporal.

Zusammenfassung:

Ruhe- und HV-EEG im Bereich der Norm mit etwas unregelmäßiger Grundtätigkeit, Beta- und Thetawellen.

Im Vergleich zur Voraufnahme vom 2. 10. 59:
regelmäßigere Grundtätigkeit.

Bei dieser Patientin wurde kein Pankreastumor gefunden; es bestanden verkleinerte Inseln. Eine Rückbildung der hypoglykämischen Symptome konnte nicht erreicht werden; dennoch weist der auffällige Unterschied zwischen den EEG-Kurven vom 2. Oktober 1959 und 6. Oktober 1959 auf Änderungen des cerebralen Funktionszustandes innerhalb weniger Tage hin.

ee) Die 5 klassischen Untersuchungsmethoden

Als nächstes wären die "fünf klassischen Untersuchungsmethoden" (ZENKER) zu nennen:

1. Blutzuckerbestimmung im hypoglykämischen Schockzustand (40 mg % und weniger)
2. Nüchternblutzucker morgens (unter 50 mg %)
3. Hungerversuch (meist wegen starken Blutzuckerabfalls nicht länger als 3-4 Stunden möglich, Hungergefühle, Schweißausbrüche, Ermüdungserscheinungen oder Anfälle)
4. Glukosebelastung einmalig (50 g Glucose oral) oder Doppelbelastungstest nach STAUB-TRAUGOTT ergibt nach vorübergehendem Blutzuckeranstieg eine über 4 Stunden anhaltende Hypoglykämie infolge reaktiver Ausschüttung großer Mengen von Insulin.
5. Beim Rastinon-Test ergibt 1 g Rastinon i. v. innerhalb von 30 Minuten einen starken Blutzuckerabfall, der häufig mit Schocksymptomen verbunden ist (ebenfalls durch Ausschüttung von Insulin).

Diese funktionellen Untersuchungsmethoden der Blutzuckerregulation haben zweierlei zu leisten. Sie sollen die Anfälle als hypoglykämisch bedingt erkennen lassen und außerdem eine eindeutige Unterscheidung zwischen den bereits erwähnten Formen der Hypoglykämie ermöglichen. Letzteres ist problematisch und wird im Schrifttum verschieden beurteilt. DERRA und SCHMIDT beweisen am Beispiel eigener Patienten, daß weder die Blutzuckerbestimmung im Anfall noch das Nüchternrelief genaue Rückschlüsse, z. B. auf das Vorhandensein eines Inselzelladenoms, zulassen. Der differentialdiagnostische Wert der als Punkt 4 und 5 angeführten Belastungskurven wird in dieser Arbeit ebenfalls bestritten und durch Beispiele widerlegt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch BERGER. Ebenso umstritten ist der Wert der von HARNAPP vorgeschlagenen Galaktosebelastung und der Adrenalin- und Insulinbelastung. "Einen für Pankreasinseलगeschwulst typischen Kurvenverlauf gibt es nicht . . . wir schließen aus unseren Befunden, daß das Adenom mit seiner Sekretion überhaupt nicht in die normale Zuckerregulation nach alimentärer Belastung eingeschlossen wird, sondern nach eigenen Gesetzen arbeitet." DERRA und SCHMIDT. Außerdem muß die Insulinbelastung wegen ihrer Gefährlichkeit äußerst vorsichtig gehandhabt werden. Als erstes Verfahren gestattet eine von MARTIN, RENOLD und DAGNAIS 1958 entwickelte Methode, in vitro mit Hilfe des epididymalen Fettanhangs der Ratte genaue

Aussagen über kleinste Insulinmengen zu machen. Es erlaubt somit die Diagnose eines Hyperinsulinismus unabhängig von der Blutzuckerhöhe, die ja bekanntlich von vielen Faktoren abhängig ist. Wenn auch die bisher bekannten Verfahren einzeln genommen die genaue Diagnose "Inselzelladenom" nicht erlauben, wird man dennoch unter Berücksichtigung der meist schon typischen Anamnese und der Gesamtheit der diagnostischen Möglichkeiten zu einem befriedigenden Ergebnis kommen.

Konservative Behandlung

Eine konservative Behandlung ist angebracht bei funktionellen Formen der Krankheit, bei inoperablen Patienten oder dort, wo eine Operation verweigert wird (MEYER-HOFMANN). So brauchbar eine protein- und fettreiche und kohlenhydratarme Kost bei der funktionellen Hypoglykämie ist, so wenig erfolgversprechend ist sie beim "perniziösen Insulinismus". Zur Vermeidung von Anfällen können eine gewisse Zeit lang viele Kohlenhydrate in Form vieler Mahlzeiten gegeben werden (nächtliche Zuckerwassergaben usw.). Hierbei tritt aber als unerwünschte Nebenwirkung eine starke Adipositas auf, doch letztlich läßt sich die Entfernung des Inselzelladenoms nicht umgehen. Versuche, die β -Zellen mit Alloxan zu vergiften, waren nicht sehr ermutigend, alleine schon wegen der Gefahr der schweren toxischen Leber- und Nierenschädigung (MEYER-HOFMANN). Nebennierenrinden- und Hypophysenvorderlappenextrakte enttäuschten in ihrer Wirkung. Wachstumshormon zeigte für den praktischen Gebrauch eine zu geringe Erhöhung des Blutzuckerspiegels. "Vielleicht ist die Kombination Adenokortikotropin/Wachstumshormon erfolgversprechender" (BLACK et al.). KATSCHI konnte eine leichte Besserung des hypoglykämischen Zustandes bei Einwirkung von Koffein, Priscol und Praephyson beobachten.

Chirurgische Behandlung

Mit der ersten erfolgreichen Entfernung eines Inselzelladenoms in Amerika durch GRAHAM (1929), in England durch FRASER (1938) und zwei Jahre früher auf dem europäischen Festland durch SAUERBRUCH begann die Suche der Internisten und Chirurgen nach dem besten diagnostischen Verfahren zur Lokalisation eines Adenoms bzw. einer Hyperplasie des Pankreas. Im Laufe der Entwicklung der Chirurgie änderten sich auch die Ansichten über die verschiedenen Möglichkeiten, eine pankreatisch bedingte Hypoglykämie operativ anzugehen. Die Diskussion geht hier von der einfachen Enukleation des Adenoms über 1/3, 1/2 und 2/3 Resektion unter Zurücklassung des Pankreaskopfes (als Adenomsitz weniger bevorzugt, BREIDAHN et al.) bis zur totalen Pankreatektomie. Noch HERMANN bezweifelte den Erfolg der subtotalen Pankreasresektion und den der Röntgentherapie beim Adenom der Bauchspeicheldrüse, "es ist eine Frage, wie lange der Kranke mit einem derart reduzierten Pankreas aushalten kann. Die Bestrahlung vernichtet vielleicht den Krebs, sie vernichtet aber auch die Insulinproduktion. Diese ist aber das einzig wirksame Palliativum des Kranken. Es ist aber auch möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß die Bestrahlung den Krebs nicht vernichtet, die Insulinproduktion aber effektiv herabsetzt." HARNAPP forderte "in jedem Fall von Spontanhypoglykämie, sofern andere Ursachen auszuschließen sind, die Probelaparatomie". Allzuoft entziehen sich die meist nur kirschgroßen Adenomknötchen wegen ihrer versteckten Lage der Beobachtung des Operateurs. Die Behandlung des Pankreasadenoms durch Bestrahlung scheint - im Gegensatz zu den Erfolgen bei malignen Tumoren - nicht besonders erfolgreich zu sein (DEIMEL). Weitgehende Übereinstimmung herrscht jedoch darüber, daß ein klinisch diagnostiziertes Adenom möglichst bald operativ entfernt werden muß, um die schon erwähnten Schädigungen des Nervensystems und den sicheren letalen Ausgang zu verhindern. Wie schon erwähnt, werden verschiedene Ansichten über die Größe des zu entfernenden Pankreasteiles vertreten. BERGER berichtet von einer völligen Beschwerdefreiheit nach 2/3 Resektion, VOß-SCHULTE und BECKER konnten durch eine Duodeno-Pankreatektomie eine 50jährige Patientin von ihren Anfällen befreien. Allerdings mußte sie auf eine Diät von 400 g Kohlenhydrat, 50 g Fett, 120 g Eiweiß und 24 E. Depot-Insulin pro die eingestellt werden. Da die B-Zellen Überfunktion im Adenom teilweise durch Rückbildung der noch normalen B-Zellen und Hyperplasie der A-Zellen des Inselapparates kompensiert wird, wird bei der einfachen Adenomexstirpation die Insulinausschüttung plötzlich gebremst. Die gegenregulatorisch gesteigerte Glukagonproduktion in den A-Zellen geht weiter (KUHLAGATZ); gesteigerte hyperglykämische Anfälle sind die Folgeerscheinung.

Demgegenüber bestehen die Vorteile der sogenannten "blinden Resektion" gegenüber der einfachen Exstirpation und der 1/3 und 1/2 Resektion darin, daß sie keine größere Belastung bedeutet und die Störung der A-B-Zellen Korrelation nicht so groß ist. Je größer die Resektion ist, umso weniger muß mit einer postoperativen regulatorischen Hyperglykämie gerechnet werden. Bei einer 1/3 Resektion dagegen besteht die Möglichkeit, daß die im Rahmen der gesteigerten Insulinproduktion hypertrophierten A-Zellen mitentfernt werden (BECKER). Die einfache Adenomexstirpation kann also u. U. zum Diabetes führen, die 1/3 Resektion zu einer Verschlimmerung und Häufung der hypoglykämischen Anfälle. Da das Ausmaß der Pankreasteilresektion nicht von vorneherein feststellbar ist, führt u. U. erst eine zweite Operation zum Erfolg. Dies ist vor allem der Fall, wenn außer dem gefundenen Adenom noch weitere versteckt vorhanden sind, oder bei der ersten Teilresektion das Adenom nicht mitentfernt wurde (BLACK et al., MEYER-HOFMANN). Mit großer Übereinstimmung wird im Schrifttum dargelegt, daß die Behandlungsmethode der Wahl beim organischen Hyperinsulinismus die Entfernung des Inselzelladenoms ist. Wenn andere Gründe für die Hypoglykämie ausgeschlossen werden konnten, sollte dies sofort geschehen wegen der bereits erwähnten irreversiblen Schäden, die zu einer Persönlichkeitsänderung und letztlich zum Tode führen.

Therapie des hypoglykämischen Komas

Eine länger dauernde Unterzuckerung führt zu einer Unterbrechung der Stoffwechselvorgänge im Gehirn. Die Blutzuckerhöhe ist dann kein Kriterium mehr für die Gehirnstörung, da der Patient trotz des mittlerweile auf normale Höhen gebrachten Blutzuckerspiegels die Ganglienzellstörung behält. Von der Schizophreniebehandlung durch Insulinschock her ist bekannt, daß Blutzuckerwerte von über 60 mg % bei einem prolongierten Koma vorkommen (DURAS). Sogar große Dosen Glukose i. v. gegeben blieben wirkungslos. In einigen Fällen erreichte man jedoch durch eine auf die Glukoseinjektion folgende kleine Insulingabe eine Beendigung des prolongierten Komas. WEBSTER und BLADES vermuten daher, daß die zweite Insulindosis als Stimulans auf den Hirnstoffwechsel wirkt. Ein normaler Blutzuckerspiegel bei koma-tösen oder zweifelhaften Fällen, bei denen der Verdacht auf ein Inselzelladenom besteht, sollte nicht die Diagnose beeinflussen. Vor allem muß versucht werden, nachdem Glukose i. v. ohne Erfolg gegeben wurde, mit 5 - 10 Einheiten Insulin, den Patienten aus dem Koma herauszuholen (WEBSTER und BLADES).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Inselzelladenome führen zu Stoffwechselstörungen des Gehirnes, die nicht immer mit Hypoglykämien einhergehen. Häufig bestehen anfallsartige Störungen wie bei der Hypoglykämie.
2. Vertiefung und Häufung der glycopenischen Anfälle, verbunden mit neurologischen Erscheinungen, machen den progredient perniziösen Charakter der adenombedingten Hypoglykämie deutlich.
3. Von einem gewissen nicht allgemein festlegbaren Zeitpunkt an stellen sich irreversible neurologische (Paresen) und psychische Schäden (Persönlichkeitsänderung) ein.
4. Im Zentralnervensystem kommt es durch die Nährstoffmangelhypoxydase zu Ganglienzelldegenerationen, verbunden mit Proliferation der Mikro- und Makroglia. Die stärksten Veränderungen betreffen die Hirnrinde, den Nucleus caudatus und das Putamen. Periphere Nervenschädigungen sind in den frühen Stadien weitgehend reversibel. Auf Grund der pathologisch anatomischen Veränderungen darf man sagen, daß es keine Rolle spielt, ob dem Gehirn Sauerstoff oder Kohlenhydrate entzogen werden.
5. Das Verfahren nach MARTIN, RENOLD und DAGNAIS gestattet erstmalig unabhängig von Blutzuckerwerten die Insulinaktivität im Blut nachzuweisen.
6. Die Therapie der Wahl ist die Entfernung des Inselzelladenoms. Wird hiermit nicht zu lange gewartet, so erfolgt eine völlige Rückbildung sämtlicher Symptome. Konservative Behandlung sollte auf Hypoglykämien des funktionellen Formenkreises, auf inoperable Fälle und solche, wo die Operation verweigert wird, beschränkt bleiben.
7. Je größer die Resektion ist, umso weniger ist eine Störung der A-B-Zellen Korrelation des Pankreas zu erwarten. U.U. ist eine mehrmalige Operation notwendig, bis das Adenom gefunden wird.
8. Die Ausschaltung des Adenoms durch Bestrahlung ist nicht möglich.
9. WEBSTER and BLADES erwägen, komatösen Patienten, deren Organismus auch auf hohe Glukosegaben nicht mehr anspricht, als nächstes eine kleine Dosis Insulin (5 - 10 E.) zu geben. Sie soll in der Lage sein, den Hirnstoffwechsel zu mobilisieren.

10. Die häufigste Verwechslung der adenombedingten Hypoglykämie ist die mit der Epilepsie und dem Hirntumor. Daher wird ein Großteil der Patienten primär dem Neurologen vorgestellt.

Herr Privatdozent Dr. J. KUGLER hat mich bei der Auswahl des Materials beraten und mir durch seine Kritik und seine Ratschläge beim Abfassen des Textes geholfen. Ihm gebührt mein besonderer Dank.

LITERATURVERZEICHNIS

- BARNARD, W.G.: Functioning tumour of islands of Langerhans.
J.Path. und Bact. 35, 929-932, 1932.
- BASS, M. and
GIOVACCHINI, P.L.: Psychiatric aspects of spontaneous hypoglycemia.
J. Nerv. & Ment. Dis., 108, 1-9, 1948.
- BECKER, W.H.: Die subtotale Pankreasresektion zur Behandlung
eines nicht auffindbaren Inseladenoms.
Dtsch. Med. Wschr., 80, 496-497, 1955.
- BECKER, W.H. und
NUSSELT, H.: Über einige bemerkenswerte Beobachtungen
beim Hyperinsulinismus.
Dtsch. Med. Wschr., 76, 1613-1615, 1951.
- BERGER, H.: Der Hyperinsulinismus. Begriff, Erkennung und
Behandlung.
Der Chirurg, 23, 552-557, 1952.
- , Ein Insulom.
Med. Klin., 49, 880-881, 1954.
- BERNHARD, F.: Erkennung und Behandlung des Hyperinsulinismus.
Dtsch. Med. Wschr., 74, 1048-1053, 1949.
- BLACK, K.O.,
CORBETT, R.S.,
HOSFORD, J.P. and
ALDREN TURNER, J.W.: Spontaneous hyperinsulinism due to islet-cell
adenoma.
Brit. Med. J., 56, 55-60, 1954.
- BODECHTEL, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheits-
bilder, 2. Auflage, Stuttgart: Thieme 1963
- BREIDAHL, H.D.
PRIESTLY, J. T. and
RYNEARSON, E.H.: Clinical aspects of Hyperinsulinism.
J. Amer. Med. Ass., 3, 198-204, 1956.

- CUSHING, H.: Neurohypophysial mechanism from clinical standpoint (Lister memorial lecture).
Lancet 2, 119, 1930, abstr. Brit. Med. J. 2, 114-115, 1930.
- DERRA, E. und
SCHMIDT, C.: Spontanhypoglykämie und Pankreasinseltumor.
Dtsch. Med. Wschr., 73, 274-278, 1948.
- DEIMEL, B. und
BRANDENBURG, W.: Zur Pathologie des perniziösen Insulinismus.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 229-238, 1952.
- DURAS, F.P.: Islet-cell tumor of the Pancreas.
Brit. Med. J. 1, 702-703, 1951.
- FRANK, H.: Letale Spontanhypoglykämie.
M. Med. Wschr., 82, 1829-1830, 1935.
- FRASER, R.
MACLAY, W.S. and
MANN, S.A.: Hyperinsulinism due to pancreatic islet adenoma.
Quart. J. Med. 7, 115-135, 1938.
- HAMPERL, H.: RIBBERTS Lehrbuch der allgemeinen Pathologie
und der pathologischen Anatomie.
24./25. Auflage, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, Springer: 1960.
- HARNAPP, G.O.: Hyperinsulinismus. Mschr. Kinderheilk. 65,
407-425, 1936.
- HARRIS, S.: Hyperinsulinism, definite disease entity;
etiology, pathology, symptoms, diagnosis,
prognosis, and treatment of spontaneous insulo-
genic hypoglycemia (hyperinsulinism)
J. Amer. Med. Ass., 101, 1958-1965, 1933.
- HERMAN, K.: Insulintumor und Hypoglykämie,
M. Med. Wschr., 82, 1361-1365, 1935.
- HEUPKE, W. und
OBERT, L.: Die Spontanhypoglykämie und das hypoglykämische Syndrom.
M. Med. Wschr., 84, 1937-1939, 1937.

- HOWARD, J. M. ,
MOSS, N. H. and
RHOADS, J. E. :
Collective review; hyperinsulinism and islet-cell tumors of pancreas with 398 recorded tumors.
Abstr. Surg. 90, 417-455, 1950.
- HOWLAND, G.
CAMPBELL, W. R. ,
MALTBY, E. J. and
ROBINSON, W. L. :
Dysinsulinism; convulsions and coma due to islet-cell tumor of pancreas, with operation and cure.
J. Amer. Med. Ass. , 93, 674-679, 1929 .
- KATSCHE, G. :
Über perniziösen Insulinismus (mit Bericht über zwei operierte Insulomfälle).
Dtsch. Med. Wschr. , 73, 271-274, 1948.
- KUHLGATZ, G. :
Zur operativen Behandlung der Inselzelladenome des Pankreas. Bruns' Beiträge zur klin. Chirurgie, 186, 444-448, 1953.
- LAWRENCE, R. D. ,
MEYER, A. and
NEVIN, S. :
Quart. J. Med. , 11, 181-184, 1942.
abstr. Brit. Med. J. , 56, 55-60, 1954.
- LIDZ, T. ,
MILLER, J. M. ,
PADGET, P. and
STEDEN, A. F. A. :
Muscular atrophy and pseudologia fantastica associated with islet-cell adenoma of pancreas.
Arch. Neurol. & Psychiat. , 62, 304-313, 1949.
- MARX, H. :
Über zentrale Hypoglykämie. Wissenschaftliche Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 19. Febr. 1936 (abstr. M. Med. Wschr.).
- MEYER-HOFMANN, G. :
Primärer Hyperinsulinismus. Ein kasuistischer Beitrag.
Dtsch. Med. Wschr. 84, 76-77, 1959.

- MITCHELL, H.L.,
MALCOLM, J.A.,
GREENLEE, D.P. and
HAMILTON, R.C.: Management of islet-cell tumors of pancreas correlated with neuropsychiatric phenomena. J. Nerv. & Ment. Dis., 107, 545-555, 1948.
- PORGES, O.: Über Hypoglykämie bei Morbus Addison sowie bei nebennierenlosen Hunden. Z. klin. Med., 341-349, 1910.
- ROSNER, L. and
ELSTAD, R.: The neuropathy of hypoglycemia. Neurology, 14, 1-6, 1964.
- SACHSSE, B. und
BLANK, H.: Funktionelle Hypoglykämie und organischer Hyperinsulinismus. Dtsch. Med. Wschr., 84, 1679-1682, 1959.
- SCHMID, M.,
WENZEL, H. und
UEHLINGER, E.: B-Inseldzell-Adenom des Pankreas mit Hypoglykämie, kombiniert mit multiplen Karzinoid-tumoren des Ileum. Schweiz. Med. Wschr., 93, 444-446, 1963.
- SILFVERSKIÖLD, B. P.: Polyneuritis hypoglycemia. Late peripheral paresis after hypoglycemic attacks in two insulinoma patients. Acta Med. Scandinav., 125, 502-504, 1946.
- SKILLERN, P.G. and
RYNEARSON, E.H.: Endocrin review; medical aspects of hypoglycemia. J. Clin. Endocrinol., 13, 587-603, 1953.
- STRAUSS, H.: Strangulationsfolgen und Hirnstamm. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 131, 363-374, 1930.
- STUTTE, H.: Die Psychopathologie hypoglykämischer Zustands-bilder in bezug auf ihre rechtlichen Auswirkungen. Fortschr. Med. 84, 450-452, 1966.

- TERBRÜGGEN, A. :
Über Diabetes mellitus, Inselregeneration und Inseladenome. Pankreasbedingte Hyper- und Hypoglykämien.
M. Med. Wschr. , 80, 1705-1709, 1933.
- TOM, M.J. and
RICHARDSON, J.C. :
Hypoglycaemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes case report.
J. Neuropath. & Exper. Neurol. , 10, 57-66, 1951.
- VOBSCHULTE, K. und
BECKER, W.H. :
Über die Problematik der chirurgischen Maßnahmen bei der Hypoglykämie durch Tumor oder sog. Hyperplasie des Inselapparates.
Dtsch. Med. Wschr. , 78, 185-190, 1953.
- WEBSTER, D.D. and
BLADES, A.N. :
Islet-cell tumour of the pancreas.
Brit. Med. J. , 1, 307-308, 1952.
- WEGMANN, T. ,
ZOLLINGER, H.U.
und
MARKOFF, N.G. :
Zollinger-Ellison-Syndrom mit terminaler letaler Hypoglykämie. Mitteilung eines klinisch diagnostizierten atypischen Falles.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 2223-2225, 1964.
- WHIPPLE, A.O. and
FRANTZ, V.K. :
Adenoma of islet-cells with hyperinsulinism; a review.
Ann. Surg. , 101, 1299-1335, 1935.
- WILDER, R.M. ,
ALLAN, F.N. ,
POWER, M.H. and
ROBERTSON, H.E. :
Carcinoma of islands of pancreas; hyperinsulinism and hypoglycemia.
J. Amer. Med. Ass. , 89, 348-355, 1927.

ZENKER, R.,
PICHLMAYR, R. und
WEINGES, K.F.:

Zur Erkennung und Behandlung des Hyperparathyreoidismus und Hyperinsulinismus.
Dtsch. Med. Wschr. 87, 771-774, 1962.

ZIEGLER, W.,
CONSTRAM, G.R.,
LABHART, A.:

Epileptiforme Anfälle durch Hyperinsulinismus
bei 12jährigem Knaben.
Schweiz. Med. Wschr., 14, 382-383, 1959.

LEBENS LAUF

Am 27. 11. 1940 wurde ich als Sohn des Oberingenieur Fritz Rabbels und seiner Ehefrau Helene, geb. Elschenbroich, in Mönchengladbach/Rhld. geboren.

Mit 7 Jahren kam ich in die Volksschule. Nach 4 Grundschuljahren ging ich 1951 in die Sexta des Städt. Gymnasiums Rheydt-Odenkirchen. Nach 9 Gymnasialjahren, in denen ich wegen Arbeitsplatzwechsel meines Vaters die Gymnasien in Wipperfürth, Lippstadt und Velbert besuchte, legte ich am Städt. Jungengymnasium in Velbert Ostern 1960 mein Abitur ab.

Anschließend war ich zwei Jahre bei der Bundeswehr.

Im Sommersemester 1962 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich Vorphysikum und Physikum fristgemäß und mit Erfolg bestand. 1963 heiratete ich die Kollegin Barbara Wohlgemuth. 1964 wurde mein Sohn Gert Joachim geboren.

Im Herbst 1967 legte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mein medizinisches Staatsexamen ab.

1871
March 10
No. 1

Received of the
Hon. Secy of the
Treasury

the sum of
\$100.00

for the purchase of
the land in the
County of
the State of
the sum of
\$100.00

for the purchase of
the land in the
County of
the State of
the sum of
\$100.00

Handwritten notes and signatures at the bottom left corner.

